



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παθοφυσιολογία-
διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση σύγχρονα δεδο-
μένα**

POST GRADUATE THESIS

**Polycystic ovary syndrome pathophysiology-diagnostic and therapeutic
approach recent data**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

**Πεταλλάρι Νεβίλα
Petallari Nevila**

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Δρ. Κλέντζερης Λουκάς
Dr. Klentzeris Loukas**

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**Polycystic ovary syndrome pathophysiology-diagnostic and therapeutic
approach recent data**

Petallari Nevila

AM:18015

ne.vila@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR

Klentzeris Loukas

SECOND SUPERVISOR

Venetikou Maria

THIRD SUPERVISOR

Chaniotis Dimitrios

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 08/07/2022

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Κριεμπάρδης Αναστάσιος

2^{ος} Εξεταστής Καρκαλούσος Πέτρος

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Πεταλλάρι Νεβίλα του Βαγγέλ, με αριθμό μητρώου 18015 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο/Η Δηλών/ούσα

Πεταλλάρι Νεβίλα

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών μου με τίτλο «Βιοϊατρικές Μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση» στο τμήμα των Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου και ταυτόχρονα Πρόεδρο της Ένωσης Μαιευτήρων-Γυναικολόγων Ελλάδος τον Δρ. Κλέντζερη Λουκά για τις πολύτιμες συμβουλές του, την αμέριστη βοήθεια του αλλά και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση της παρούσας εργασίας. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές που συμμετείχαν στο μεταπτυχιακό αυτό πρόγραμμα για τις γνώσεις τους που μας μεταλαμπάδευσαν και ήταν δίπλα μας σε όλη τη διάρκεια.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που ήταν δίπλα μου σε κάθε βήμα και μοιράστηκαν μαζί μου τις ανησυχίες μου και τα άγχη μου.

Περίληψη

Σκοπός: Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό να περιγράψει το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών, ένα σύνδρομο που επηρεάζει καθημερινά ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών παγκοσμίως. Στην εργασία αυτή αναλύεται η παθοφυσιολογία του συνδρόμου, πως σχετίζεται με διάφορες διαταραχές και ποια κριτήρια εφαρμόζονται για την διάγνωση του. Τέλος, αναφέρονται οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται στις γυναίκες λαμβάνοντας υπόψη τους στόχους τους που επιθυμούν να πετύχουν.

Μέθοδος: Μέσα από εκτενή αναζήτηση πολλών βιβλιογραφικών αναφορών μελετήθηκε η αιτιοπαθογένεση του συνδρόμου και ο ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη και του υπερανδρογονισμού στην πολύπλοκη αυτή πάθηση. Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών έχει ενδοκρινικές, μεταβολικές, αναπαραγωγικές και ψυχολογικές διαταραχές, όπου μια γυναίκα καλείται να αντιμετωπίσει σε καθημερινή βάση για όλη της την ζωή. Κάποιοι από αυτές είναι η παχυσαρκία, η καρδιαγγειακή νόσος, η αποφρακτική υπνική άπνοια, η υπογονιμότητα, η ακμή και η υπερτρίχωση, διαταραχές που φαίνεται να εμφανίζονται πιο συχνά σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς το σύνδρομο αυτό.

Η έλλειψη προσδιορισμού του συνδρόμου και της κατανόησης των παθογόνων μηχανισμών του λόγω της πολυπλοκότητάς του, ωστόσο, έχει ως συνέπεια να καθιστούν αδύνατο τον ορισμό της πάθησης. Για τον λόγο αυτό έχουν προταθεί διαγνωστικά κριτήρια από διάφορες επιστημονικές εταιρείες με σκοπό την αντιμετώπιση του συνδρόμου αυτού. Τα κριτήρια περιλαμβάνουν τον υπερανδρογονισμό, βιοχημικό ή κλινικό, την ολιγο/ανωορρηξία και την ύπαρξη μορφολογίας πολυκυστικών ωοθηκών στην υπερηχογραφική εξέταση των ωοθηκών. Οι γυναίκες πρέπει να εμφανίσουν δύο από τα τρία προαναφερθέντα χαρακτηριστικά για να διαγνωστούν με το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Τέλος, ως μέθοδος θεραπείας των πολυκυστικών ωοθηκών, λαμβάνοντας υπόψη τον λόγο της επίσκεψης μιας γυναίκας στον γιατρό, εφαρμόζεται και η κατάλληλη μέθοδος. Στις έφηβες και στις γυναίκες που στοχεύουν στην ρύθμιση του έμμηνου κύκλου συστήνεται η λήψη αντισυλληπτικών χαπιών, ενώ στις γυναίκες που επιθυμούν εγκυμωσύνη συστήνεται να ακολουθήσει τις θεραπευτικές γραμμές για την πρόκληση ωορρηξίας.

Συμπεράσματα: Συνοπτικά, το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών, είναι μια πολύπλοκη διαταραχή που απασχολεί ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών παγκοσμίως, 6-20% του

γενικού πληθυσμού, και με την σωστή διάγνωση και αντιμετώπιση θα επιφέρει σημαντικά θετικά αποτελέσματα στις γυναίκες αυτές.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερανδρογονισμός, διαγνωστικά κριτήρια, πρόκληση ωορρηξίας.

Abstract

Purpose: The present study aims to describe the polycystic ovary syndrome. It's a syndrome that affects a large percentage of women worldwide on a daily basis. This paper analyzes the pathophysiology of the syndrome, how it is related to various disorders and what criteria are applied for its diagnosis. Finally, the therapeutic approaches applied to women are mentioned taking into account their goals that they wish to achieve.

Method: Through an extensive search of many literature reports, the etiology of the syndrome and the role of insulin resistance and hyperandrogenism in this complex disease were studied. Polycystic Ovary Syndrome has endocrine, metabolic, reproductive and psychological disorders, where a woman is called upon to deal on a daily basis for the rest of her life. Disorders such as obesity, cardiovascular disease, obstructive sleep apnea, infertility, acne and hair loss, have been found to be more prevalent in afflicted women than in women without this syndrome.

The lack of identification of the syndrome and the understanding of its pathogenic mechanisms due to its complexity has the effect of making it impossible to define the disease. For this reason, diagnostic criteria have been proposed by various scientific societies. These criteria include hyperandrogenism, biochemical or clinical, oligo/anovulation and the presence of polycystic ovary morphology on the ultrasonographic examination of the ovaries. Women must exhibit two out of three criteria in order to be diagnosed as suffering from the Polycystic Ovary Syndrome.

Finally, as a method of treatment of polycystic ovaries, considering the reason for a woman's visit to the doctor, the appropriate method is applied. Adolescents and women who aim to regulate the menstrual cycle are advised to take birth control pills, while women who want to become pregnant are advised to follow the treatment lines to induce ovulation.

Conclusions: In summary, Polycystic Ovary Syndrome is a complex disorder that affects a large percentage of women worldwide, 6-20% of the general population. The accurate diagnosis and application of the right treatment will bring significant positive results to these women.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, insulin resistance, hyperandrogenism, infertility, diagnostic criteria, ovulation.

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	IV
Ευχαριστίες	VI
Περίληψη	VII
Abstract	IX
Συνοτομογραφίες	XII
Πρόλογος	1
Εισαγωγή: Ιστορική αναδρομή του ΣΠΩ.....	2
Κεφάλαιο 1. Ανατομία-Παθοφυσιολογία του ΣΠΩ.....	4
1.1. Γυναικεία ανατομία-εμμηνορροϊκός κύκλος.....	4
1.1.1.Ανατομία των ωοθηκών	4
1.1.2.Ωοθυλάκια.....	5
1.1.3.Εμμηνορροϊκός κύκλος.....	7
1.2.Παθοφυσιολογία του ΣΠΩ.....	9
1.2.1.Αντίσταση στην ινσουλίνη	10
1.2.2.Υπερανδρογοναιμία.....	11
1.2.3.Επιγενετικοί και άλλοι παράγοντες	11
Κεφάλαιο 2. Συμπτώματα του ΣΠΩ	14
2.1. Παχυσαρκία	14
2.2. Καρδιαγγειακή νόσος	15
2.3. Υπογονιμότητα	17
2.4. Άγχος και κατάθλιψη	17
2.5. Αποφρακτική υπνική άπνοια	19
2.6. Καρκίνος του ενδομήτριου	20
2.7. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	22
2.8. Υπερτρίχωση.....	24
2.9. Ακμή	25
2.10. Αλωπεκία	26
2.11. Μελανίζουσα ακάνθωση	27
Κεφάλαιο 3. Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΠΩ.....	28
3.1. Διαγνωστικά κριτήρια.....	28
3.1.1. Υπερανδρογονισμός	30
3.1.1.1. Κλινικός υπερανδρογονισμός.....	30
3.1.1.2. Βιοχημικός υπερανδρογονισμός	31
3.1.2. Ολιγομηνόρροια	32
3.1.3. Πολυκυστικές ωοθήκες	33

3.2. Anti-Mullerian hormone (AMH).....	36
Κεφάλαιο 4. Θεραπευτική αντιμετώπιση	38
4.1. Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής	38
4.2. Θεραπευτική προσέγγιση	39
4.2.1. Αντισυλληπτικά χάπια- OCP.....	40
4.2.2. Θεραπεία πρώτης γραμμής.....	41
4.2.2.1. Κιτρική κλομιφαίνη.....	41
4.2.2.2. Λετροζόλη.....	43
4.2.2.3. Μετφορμίνη	44
4.2.3. Θεραπεία δεύτερης γραμμής.....	45
4.2.3.1. Γοναδοτροπίνες.....	45
4.2.3.2. Λαπαροσκοπική διάτρηση των ωοθηκών.....	46
4.2.4. Θεραπεία τρίτης γραμμής	48
4.2.4.1. Εξωσωματική γονιμοποίηση- IVF	48
Κεφάλαιο 5. Βιβλιογραφία	51
5.1. Αναφορές.....	51
5.2. Αναφορές από ηλεκτρονικές εφημερίδες	61
5.3. Αναφορές βιβλίων	62
5.4. Αναφορές ηλεκτρονικών βιβλίων	62
5.5. Αναφορές εικόνων.....	63
5.6. Αναφορές πινάκων.....	65

Συντομογραφίες

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	ΑΓΓΛΙΚΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	ΣΠΩ- Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών
FSH	Follicle Stimulation Hormone	Θυλακιοτρόπος Ορμόνη
LH	Lutenizing Hormone	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
GnRH	Gonadotropine Releasing Hormone	Γονδοτροπική εκλιτική ορμόνη
IR	Insulin Resistance	Αντίσταση στην ινσουλίνη
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin	Δεσμευτική Σφαιρίνη Φυλετικής Ορμόνης
CVD	Cardiovascular disease	Καρδιαγγειακή Νόσος
IGT	Impaired Glycose Tolerance	Διαταραχή Ανοχή Γλυκόζης
cIMT	Carotid intima-media thickness	Έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών
LDL	Low Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
HDL	High Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
OSA	Obstructive Sleep Apnea	Αποφρακτική υπνική άπνοια
IGF-1	Insulin-like growth factor-1	Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1
BMI	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
T2D	Type 2 diabetes	Διαβήτης Τύπου 2
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development	Εθνικό Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινης Ανάπτυξης

ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας
ASRM	American Society for Reproductive Medicine	Αμερικάνικη Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής
AE-PCOS	Androgen Excess & PCOS	Εταιρεία Περίσσειας Ανδρογόνων και ΣΠΩ
PCOM	Polycystic Ovary Morphology	Μορφολογία Πολυκυστικών Ωοθηκών
AMH	Anti-Mullerian hormone	Αντιμυλλέριος ορμόνη
OCP	Oral Contraceptive Pills	Αντισυλληπτικά χάπια
CC	Clomiphene Citrate	Κιτρική Κλομιφαίνη
SERM	Selective Oestrogen Receptor Modulator	Εκλεκτός ρυθμιστής των υποδοχέων οιστρογόνων
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome	Σύνδρομο υπερδιέγερσης Ωοθηκών
LE	Letrozole	Λετροζόλη
AI	Aromatase Inhibitor	Αναστολέας της αρωματάσης
HPO	Hypothalamic-pituitary-ovarian	Άξονας υποθάλαμου-υπόφυσης-ωοθήκης
r-FSH	recombination Follicle Stimulating Hormone	Ανασυνδυασμένη ορμόνη διέγερσης ωοθηκών
HMG	Human Menopausal Gonadotropin	Ανθρώπινη μεταεμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη
IUI	Intrauterine Insemination	Ενδομήτρια σπερματέγχυση
LOD	Laparoscopic Ovarian Drilling	Λαπαροσκοπική διάτρηση ωοθηκών
IVF	In Vitro Fertilization	Εξωσωματική γονιμοποίηση
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	Μέθοδος μικρογονιμοποίησης

Πρόλογος

Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών, παρόλο που οι διαταραχές του έχουν αναφερθεί από την αρχαιότητα και έχει μελετηθεί από πολλούς ειδικούς, απασχολεί ακόμα και σήμερα με την πολυπλοκότητα και την ετερογένεια του. Είναι μια πάθηση με ενδοκρινικές, μεταβολικές, αναπαραγωγικές και ψυχολογικές διαταραχές όπου επηρεάζουν την υγεία της γυναίκας σε όλη της την ζωή και μπορούν να είναι εμφανή από πολύ μικρή ηλικία

Παρά τις προσπάθειες των ειδικών εμπειρογνώμων, λόγω της μεταβλητότητας των συμπτωμάτων του και του ευρύ φάσματος των φαινοτύπων του στις πάσχουσες γυναίκες, δεν έχει γίνει εφικτή η σωστή διάγνωση και η αντιμετώπιση του. Αποτέλεσμα αυτού είναι ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των ασθενών που πάσχουν από το ΣΠΩ να αντιμετωπίσουν πολλά προβλήματα υγείας που σχετίζονται με το σύνδρομο αυτό και να έρχονται αντιμέτωπες και με ψυχολογικά προβλήματα ως απόρροια αυτών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, ο γιατρός εφαρμόζει την κατάλληλη θεραπεία για την κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η θεραπευτική αντιμετώπιση που εφαρμόζεται στις γυναίκες με ΣΠΩ εξαρτάται από τα συμπτώματα που εμφανίζουν αλλά και από τι στόχους θέτουν οι ίδιες. Στις γυναίκες εκείνες που επιθυμούν ρύθμιση των εμμηνορροϊκών κύκλων και των δερματολογικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον υπερανδρογονισμό, όπως η υπερτρίχωση και η ακμή, συνιστάται η χορήγηση αντισυλληπτικών χαπιών. Αντίθετα, σε εκείνες που επιθυμούν να ακολουθήσουν θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας με τελικό στόχο την επίτευξη εγκυμοσύνης, συνιστάται θεραπεία πρόκλησης ωορρηξίας. Υπάρχουν τρεις θεραπευτικές γραμμές που ακολουθούνται για την πρόκληση ωορρηξίας στις γυναίκες με ΣΠΩ όπως θα αναλύσουμε μέσα από την εργασία αυτή. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα της πάθησης και η έλλειψη της κατανόησης των παθογόνων μηχανισμών του, δεν επιφέρει πάντα το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Μέσα από αυτήν την διπλωματική εργασία γίνεται μια προσπάθεια επεξήγησης του ΣΠΩ κατανοώντας το πόσο σημαντικό είναι να γίνουν περισσότερες έρευνες, με απώτερο σκοπό την σωστή διάγνωση και την αντιμετώπιση του. Με την επίτευξη αυτή, γίνεται αντιληπτό ότι οι γυναίκες παγκοσμίως θα βρουν ανακούφιση στα συμπτώματά τους από τις χρόνιες αυτές παθήσεις, που αποτελούν ένα μεγάλο πρόβλημα στην δημόσια υγεία, και στο τέλος θα βελτιωθεί δε και η ψυχική τους υγεία.

Εισαγωγή: Ιστορική αναδρομή του ΣΠΩ

Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών, μια διαταραχή που έχει αναφερθεί από την αρχαιότητα, συνεχίζει και απασχολεί πολλούς ειδικούς και μη ακόμα και στην σημερινή εποχή. Τα αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά του ΣΠΩ παρατηρήθηκαν αρχικά τον 5^ο αιώνα π.Χ. από τον Ιπποκράτη. Αργότερα, ο Σοράνος ο Εφέσιος, περίπου τον πρώτο αιώνα, ανέφερε την ύπαρξη αμηνόρροιας στις γυναίκες όπου το σώμα τους παρομοιάζει με σώμα ενός άνδρα. Ύστερα, ο γιατρός Moises Maimonides τον 12^ο αιώνα περιέγραψε την εμφάνιση σκληρού και ξηρού δέρματος, όπως παρατηρείται στους άνδρες, σε γυναίκες με μεγάλη εμμηνορροϊκή δραστηριότητα. Έπειτα, τον 16^ο αιώνα, ο Ambroise Pare περιέγραψε την τραχιά φωνή και την παρουσία τριχών στα πρόσωπα των γυναικών με διαταραχή στον έμμηνο κύκλο. (Azziz R. et al, 2012)

Ωστόσο, παρόλο που ο Stein και ο Leventhal θεωρούνται ως οι πρώτοι ερευνητές του ΣΠΩ, ήταν ο Vallisneri, ένας Ιταλός επιστήμονας, γιατρός και φυσιολόγος, όπου το 1721, περιέγραψε μια παντρεμένη, στείρα γυναίκα που παρουσίασε στυλπνές ωοθήκες με λευκή επιφάνεια και το μέγεθος των ωοθηκών της ως αυγά περιστεριών. (Szydlarska D. et al, 2017). Το 1765 ο Morgagni ανέφερε λεπτομερείς ανατομικές έρευνες σε διάφορες παθήσεις περιγράφοντας μια 74χρονη με σοβαρή παχυσαρκία και ανδρικά χαρακτηριστικά. (Diamanti-Kandarakis E.; Dunaif A., 2012) Μια άλλη αναφορά γίνεται το 1844, όταν ο Chereau και ο Rokitansky περιέγραψαν τις ωοθήκες ως ινώδεις και με σκληρώσεις. Αργότερα, το 1879 ο Lawson Tait παρουσίασε την ανάγκη της αμφοτερόπλευρης ωοθηκεκτομής για την θεραπεία της συμπτωματικής κυστικής εκφύλισης των ωοθηκών. Το 1902 ο Von Kahlden δημοσίευσε μια ανασκόπηση για την παθολογία και τις κλινικές επιπτώσεις αυτών των ωοθηκών. Λόγω των πολλών αντιδράσεων όσον αφορά την εκτομή των ωοθηκών, ο John A. McGlenn το 1915 πρότεινε να γίνει διάτρηση στις επιφανειακές κύστες αντί εκτομή. (Szydlarska D. et al, 2017)

Το 1921 οι Achard και Thiers ανέφεραν την συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και κλινικών συμπτωμάτων της περίσσειας ανδρογόνων σε μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα-το λεγόμενο «Achard-Thiers σύνδρομο». (Diamanti-Kandarakis E.; Dunaif A., 2012) Αργότερα, το 1935, ο Stein και ο Leventhal παρουσίασαν μια ομάδα 7 γυναικών με κοινά χαρακτηριστικά, διαταραχές της εμμηνορροιας, υπερτρίχωση και διευρυμένες ωοθήκες με την παρουσία πολλών μικρών ωοθυλακίων. Επίσης, ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν την έλλειψη έμμηνης ρύσης σε γυναίκες με αυξημένο όγκο των ωοθηκών και πρότειναν την χρήση σφηνοειδούς εκτομής στις ωοθήκες. Μετά από την επέμβαση αυτή οι εμμηνορροϊκοί κύκλοι

επέστρεψαν και στις 7 γυναίκες και οι 2 από αυτές έμειναν έγκυες. (Szydłarska D. et al, 2017)

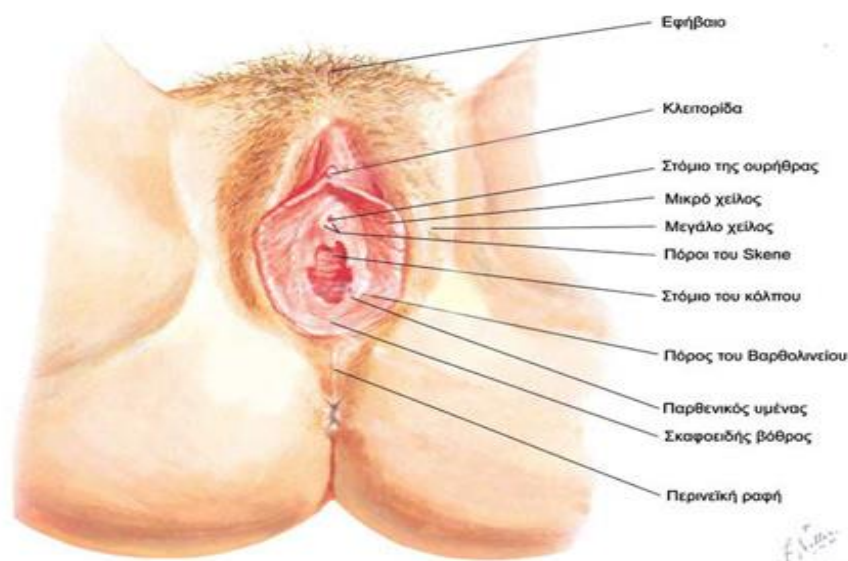
Με την πάροδο του χρόνου χρειάστηκαν να γίνουν πολλές μελέτες και έρευνες, τρία Συνέδρια όπου διάφοροι επιστήμονες συμμετείχαν στην προσπάθεια τους να καταλήξουν στον ορισμό του ΣΠΩ και τα κριτήρια της διάγνωσης του για να φτάσουμε στα σημερινά δεδομένα. Για πολλά χρόνια το ΣΠΩ προβλημάτισε πλήθος επιστημόνων και παρόλα αυτά υπάρχουν ακόμα πολλά αδιευκρίνιστα σημεία που πρέπει να μελετηθούν και να δοθούν διευκρινήσεις.

Κεφάλαιο 1. Ανατομία-Παθοφυσιολογία του ΣΠΩ

1.1. Γυναικεία ανατομία-εμμηνορροϊκός κύκλος

1.1.1. Ανατομία των ωθηκών

Το γυναικείο γεννητικό σύστημα αποτελείται από τα έξω και τα έσω γεννητικά όργανα. Στα έξω γεννητικά όργανα (Εικ.1) ανήκουν το εφήβαιο ή όρος της Αφροδίτης, τα μεγάλα και μικρά χείλη, η κλειτορίδα, ο πρόδρομος του κόλπου, οι βολβοί του και οι αδένες του προδρόμου ή αδένες του Bartholini. Στα έσω γεννητικά όργανα της γυναίκας (Εικ. 2) ανήκουν ο κόλπος, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωθήκες. (Κάμμας Α., 2010)

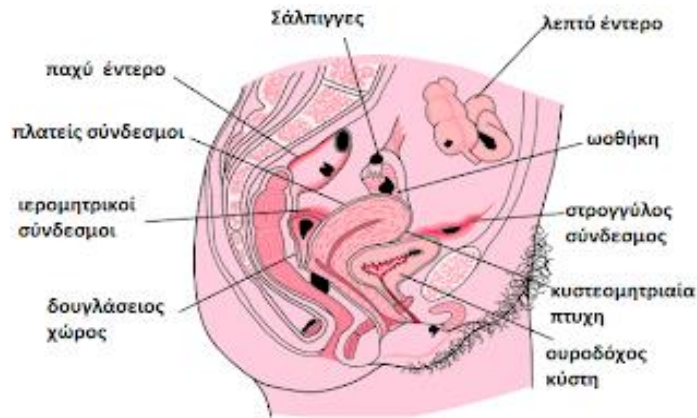


Εικόνα 1

Έξω γεννητικά όργανα

www.euqonia.com.gr/el/anthropini-anaparaqogi/ta-anaparaqogika-organa-tis-gynaikas/eksoterika-gennitika-organa

Η ωθήκη, 2 στο σύνολο σε κάθε γυναικείο σώμα, βρίσκονται δεξιά και αριστερά της μήτρας, στα κάτω αριστερά και δεξιά τεταρτημόρια της κοιλιάς, αντίστοιχα (Εικ.3). Έχει σχήμα αμυγδάλου με διαστάσεις 2 εκ. πλάτος, 3,5 εκ. μήκος και 1 εκ. μήκος και έχει δύο κύριες λειτουργίες, την παραγωγή ορμονών και ωαρίων.



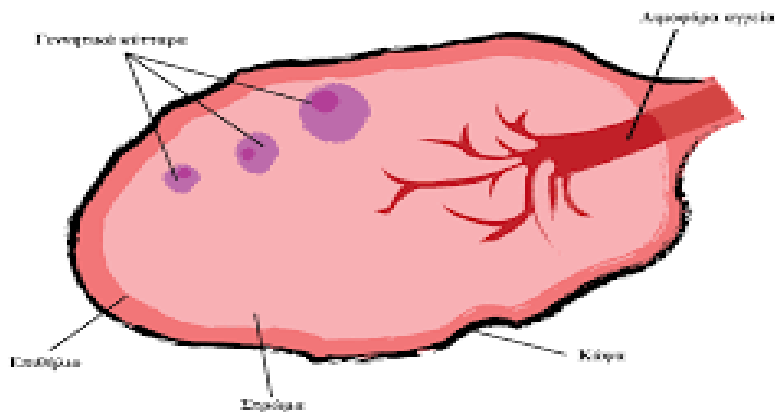
Εικόνα 2

Θέση της ωοθήκης εντός της γυναικείας κοιλότητας

(<https://drxirofotos.gr/wp-content/uploads/2018/11/endo.png>)

Όσον αφορά την δομή της (Εικ.4), η ωοθήκη, από έξω προς τα μέσα αποτελείται από τον εξωτερικό ή βλαστικό επιθήλιο, ένα στρώμα κυβοειδών κυττάρων, τον ινώδη χιτώνα, ένα συνδετικό ιστό αποτελούμενο από κολλαγόνο, τον φλοιό της, όπου υπάρχουν τα ωοθυλάκια στα διάφορα μεγέθη και στάδια ανάπτυξης τους, και τον μυελό, που αποτελείται από χαλαρωτικό ιστό και αιμοφόρα αγγεία. (Gibson E.; Mahdy H., 2020)

Διατομή ωοθήκης



Εικόνα 3

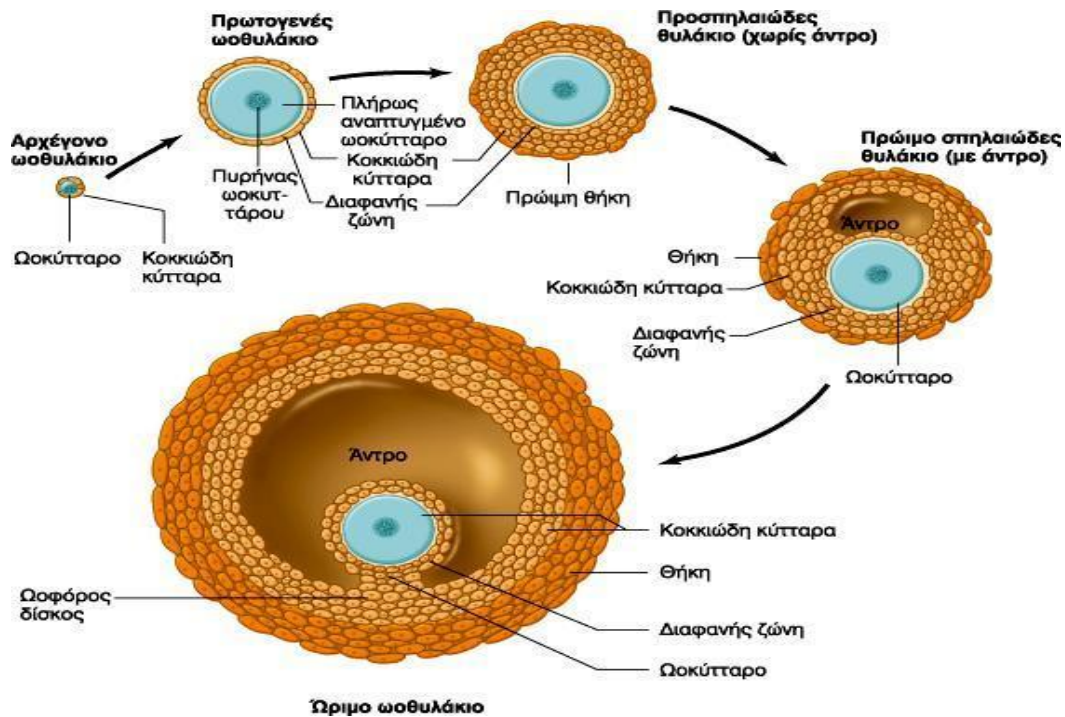
Δομή της ωοθήκης.

(Αντωνίου Α, Μπουργιώτη Χ, Μουλοπούλου Ε., 2015)

1.1.2. Ωοθυλάκια

Τα ωοθυλάκια που αναπτύσσονται στη φλοιώδη μοίρα της ωοθήκης διακρίνονται σε αρχέγονα, πρωτογενή, δευτερογενή, τριτογενή ή ώριμα (Εικ. 5).

Τα αρχέγονα ωοθυλάκια αποτελούνται από ένα στίχο επίπεδων, πλακωδών, κοκκιωδών επιθηλιακών κυττάρων που περιλαμβάνουν ένα ωογόνιο (ανώριμο ωοκύτταρο). Τα πρωτογενή ωοθυλάκια σχηματίζονται κατά την εμβρυϊκή ζωή από τα αρχέγονα ωοθυλάκια, (Αντωνίου Α, Μπουργιώτη Χ, Μουλοπούλου Ε., 2015) όπου κατά την έναρξη της ανάπτυξης του, η στιβάδα των κοκκιωδών κυττάρων που περιβάλλουν το ωάριο αυξάνεται σε μέγεθος και ξεκινά η παραγωγή οιστρογόνων μέσω της διέγερσης της FSH. Στο στάδιο αυτό αναπτύσσεται και η διαφανής ζώνη (zona pellucida) στο εξωτερικό του ωαρίου, οριοθετώντας το από τα κοκκιώδη κύτταρα. Ο αριθμός των πρωτογενών ωοθυλακίων μετά τη γέννηση υπολογίζεται σε 1-2.000.000 και προοδευτικά μειώνεται σε μόλις 400 ωοθυλάκια που θα μετατραπούν σε ώριμα, κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκα, ενώ όλα τα άλλα περνούν στη φάση της ατρησίας, υποστρέφουν και απορροφώνται. (Holesh J.E et al, 2021)



Εικόνα 4

Στάδια ανάπτυξης των ωοθυλακίων

(<http://docplayer.gr/87536674-Anaparaqogqi-p-papazafeiri-1-eisaqogqi-2-anaparaqogiki-fysiologia-arrenos-3-anaparaqogiki-fysiologia-thileos-4-kyisi-emvryiki-anaptyxi.html>)

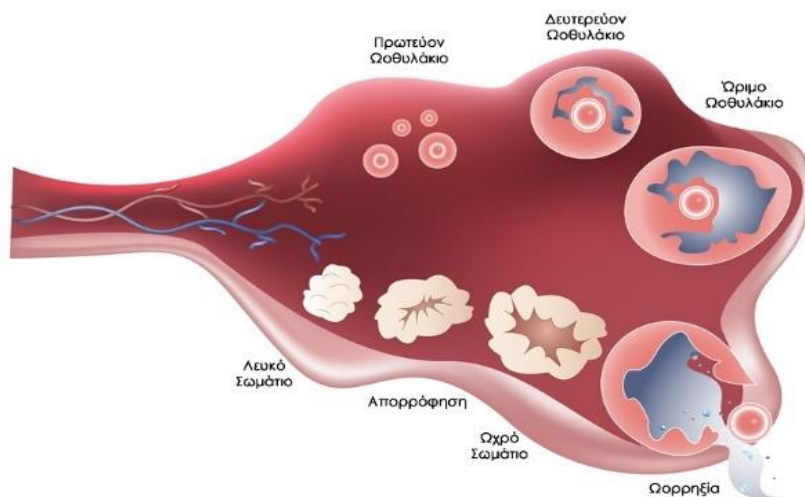
Τα πρωτογενή ωοθυλάκια, μετατρέπονται σε δευτερογενή ωοθυλάκια, κάτω από την επίδραση των ορμονών της εφηβείας, όπου αυξάνονται σε μέγεθος και βρίσκονται βα-

θιά μέσα στον φλοιό. Κάθε δευτερογενές ωοθυλάκιο περιβάλλεται από τα κύτταρα της θήκης (theca cells), (Αντωνίου Α., Μπουργιώτη Χ., Μουλοπούλου Ε., 2015) που διεγείρονται από την LH για να συνθέσουν ανδρογόνα, τα οποία διαχέονται στα κοκκιώδη κύτταρα ως πρόδρομα των οιστρογόνων. (Holesh J.E et al, 2021) Τέλος, τα τριτογενή ωοθυλάκια ή ώριμα ωοθυλάκια ή θυλάκια του Graaf, που αποτελούν το τελικό στάδιο ανάπτυξης των ωοθυλακίων (Αντωνίου Α., Μπουργιώτη Χ., Μουλοπούλου Ε., 2015) αναπτύσσουν μια κοιλότητα με υγρό, το άντρο, που περιβάλλει το ωάριο. (Holesh J.E et al, 2021)

1.1.3. Εμμηνορροϊκός κύκλος

Ο εμμηνορροϊκός κύκλος, με μέση διάρκεια 28 ημερών (25 έως 34 ημερών στο 95% των γυναικών) διακρίνεται σε 2 φάσεις και ξεκινά από την πρώτη μέρα της έμμηνης ρύσης και διαρκεί μέχρι την πρώτη μέρα της επόμενης (Εικ. 6).

Κατά την πρώτη φάση, την ωοθηκική ή παραγωγική, η οποία ξεκινά από την πρώτη μέρα και διαρκεί μέχρι την ωοθυλακιορρηξία, κυριαρχούν τα οιστρογόνα που συμβάλουν στην πάχυνση του ενδομήτριου και δημιουργούν ένα φιλικό και βοηθητικό περιβάλλον για το σπέρμα. Στη φάση αυτή, ένα αρχέγονο ωοθυλάκιο ωριμάζει σε ένα τριτογενές ωοθυλάκιο με τελικό στόχο την ωορρηξία, ενώ τα γύρω ωοθυλάκια αρχίζουν και εκφυλίζονται.

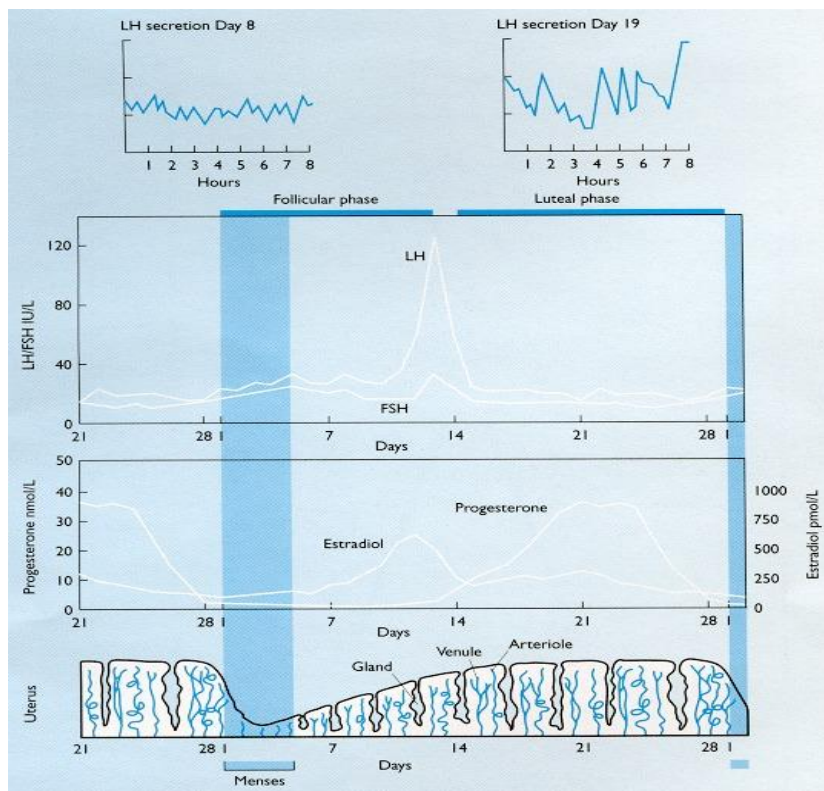


Εικόνα 5

Ωοθηκικός κύκλος

(<https://www.hometest.gr/el/blog/oorixsia-gonimotita/diadiakasia-oorixias>)

Η ωορρηξία εμφανίζεται 14 μέρες πριν την εμμηνόρροια. Στη φάση αυτή τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι υψηλά λόγω της ωρίμανσης του ωοθυλακίου και παρέχουν θετική ανάδραση για την παραγωγή FSH και LH με αποτέλεσμα το ώριμο ωοθυλάκιο να σπάει και να ελευθερώνεται το ωάριο. Επίσης ενισχύονται οι αλλαγές στον τράχηλο για καλύτερη υποδοχή του σπέρματος ενώ τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται.



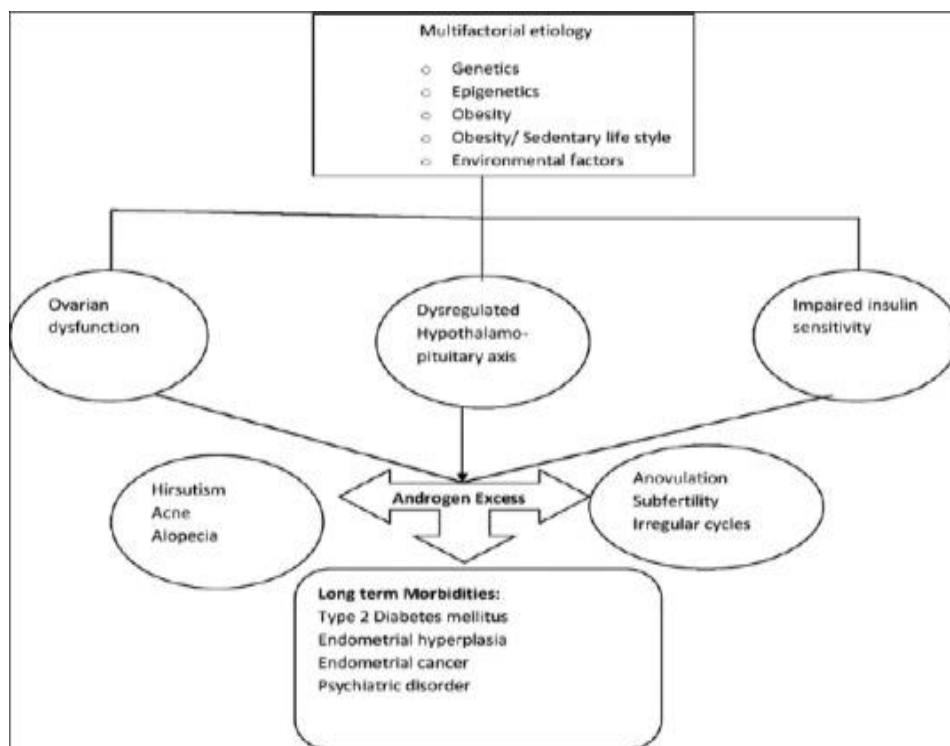
Εικόνα 6

Το γράφημα δείχνει τις μέσες συγκεντρώσεις ορμονών στον ορό κατά την διάρκεια ενός τυπικού εμμηνορροϊκού κύκλου 28 ημερών μαζί με τις αλλαγές στο ενδομήτριο. (Nussey S, Whitehead S, 2001)

Στη δεύτερη φάση του κύκλου, την ωχρινική ή εκκριτική, η οποία εμφανίζεται από την 14 έως την 28^η μέρα, κυριαρχεί η προγεστερόνη που διεγείρεται από την LH. Η ορμόνη αυτή είναι υπεύθυνη για την προετοιμασία του ωχρού σωματίου και του ενδομητρίου για την πιθανή εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Στο τέλος της δεύτερης φάσης, η προγεστερόνη θα λειτουργεί ως αρνητική ανάδραση στην πρόσθια υπόφυση για την μείωση των επιπέδων FSH και LH, και στη συνέχεια των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Όταν τα επίπεδα των ορμονών μειωθούν, η στοιβάδα του ενδομητρίου, αδυνατεί να διατηρηθεί και έτσι έχουμε την έμμηνη ρύση (Εικ. 7). (Thivagarajan D.K. et al, 2020)

1.2. Παθοφυσιολογία του ΣΠΩ

Το ΣΠΩ είναι μια σύνθετη, ετερογενής πάθηση που χαρακτηρίζεται από ενδοκρινικές, μεταβολικές, αναπαραγωγικές και ψυχολογικές διαταραχές, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την υγεία της γυναίκας σε όλη της την ζωή. Η ετερογένεια του συνδρόμου, η έλλειψη του προσδιορισμού του και της κατανόησης των παθογόνων μηχανισμών του, καθιστούν αδύνατο τον ορισμό της πάθησης αυτής. Αν και η παθογένεια του συνδρόμου παραμένει άγνωστη μέχρι τώρα, (Caldwell A.S.L. et al, 2014) εκτιμάται ωστόσο, ότι το σύνδρομο αυτό είναι απόρροια αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και ενός ή περισσότερων περιβαλλοντικών παραγόντων (Εικ. 8). Μπορεί ο ακριβής ρόλος ορισμένων γονιδίων μέχρι πρότινος να μην έχει διευκρινιστεί, τα ευρήματα διάφορων μελετών είναι ενδεικτικά μιας γενετικής προδιάθεσης μεταξύ μελών της οικογένειας.



Εικόνα 7

Αιτιοπαθογένεση του ΣΠΩ.

(Gainer S.; Sharma B., 2019)

Παρόλο που οι πρώτες ενδείξεις του ΣΠΩ μπορούν να γίνουν αντιληπτές ακόμη και κατά την παιδική ηλικία, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συνδρόμου δεν είναι ακόμα σαφή στην εφηβεία. Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση του ΣΠΩ έχει τεράστια σημασία, καθώς η

παρουσία του σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής υπογονιμότητας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών παθήσεων. (Tsikouras P. et al., 2015)

Το ΣΠΩ αποτελεί στη σημερινή εποχή ένα σημαντικό ζήτημα υγειονομικής περιθαλψης που πρέπει να δίνεται μεγαλύτερη έμφαση, τόσο από την κλινική άποψη όσο και από την άποψη της δημόσιας υγείας. Ο επιπολασμός του ΣΠΩ κυμαίνεται από 6 έως 20% ανάλογα με τα κριτήρια που εφαρμόζονται και τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν. (Gao Y. et al, 2020)

Ωστόσο, παρά την αδυναμία ορισμού του ΣΠΩ φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο υπερανδρογονισμός παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της πάθησης αυτής πέρα των άλλων παραγόντων.

1.2.1. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Ο λειτουργικός ρόλος της ινσουλίνης είναι η ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, διεγείροντας την πρόσληψη στους διάφορους ιστούς-στόχους, καταστέλλοντας έτσι, την παραγωγή της από το ήπαρ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται ως η μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να διαμεσολαβήσει στις μεταβολικές της δράσεις στο ήπαρ, στα λιποκύτταρα και στους σκελετικούς μύες. Αποτέλεσμα αυτής είναι η αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση της, η υπερινσουλιναϊμία, για να επιτευχθεί η ομοιόσταση της γλυκόζης στον οργανισμό. (Diamanti-Kandarakis E.; Dunaif A., 2012)

Η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται, κυρίως, με την δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και την μειωμένη παραγωγή της αδιπονεκτίνης, μιας ορμόνης που εκκρίνεται αποκλειστικά μόνο στα ώριμα λιποκύτταρα. (Morrison S. et al, 2017) Εμφανίζεται στο 50%-80% των γυναικών περίπου που πάσχουν από ΣΠΩ, με τις παχύσαρκες γυναίκες να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπερινσουλιναϊμίας. (Dumitrescu R. et al, 2015)

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναϊμία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση ορισμένων αναπαραγωγικών και ενδοκρινικών χαρακτηριστικών του ΣΠΩ, συμβάλλοντας άμεσα στην αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Επίσης η υπερινσουλιναϊμία μπορεί να συμβάλλει στην καταστολή της παραγωγής της Δεσμευτικής Σφαιρίνης Φυλετικών Ορμονών (SHBG-Sex Hormone Binding Globulin) από το ήπαρ. Το SHBG είναι μια κυκλοφορούσα πρωτεΐνη υπεύθυνη για τη μεταφορά των στεροειδών στο αίμα και είναι η κύρια δεσμευτική πρωτεΐνη για τη μεταφορά της τεστοστερόνης. Η καταστολή της SHBG από την υπερινσουλιναϊμία, η μη δεσμευμένη-ελεύθερη τεστοστερόνη είναι το βιολογικό ενεργό ανδρογόνο στο αίμα αυξάνοντας τη δράση των ανδρογόνων, με

αποτέλεσμα την εμφάνιση ανδρογονικού φαινοτύπου στις πάσχουσες γυναίκες. (Sanchez-Garrido M.A. et al, 2020)

1.2.2. Υπερανδρογοναιμία

Η υπερανδρογοναιμία αποτελεί ένα κύριο χαρακτηριστικό του ΣΠΩ. Εκτιμάται ότι περισσότερο από το 80% των γυναικών που παρουσιάζουν συμπτώματα του υπερανδρογονισμού έχουν ΣΠΩ. (Sanchez-Garrido M.A. et al, 2020) Ο υπερανδρογονισμός μπορεί να εκδηλωθεί είτε κλινικά, όπως υπερτρίχωση, ακμή και αλωπεκία, είτε βιοχημικά, όπως αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό, είτε ως συνδυασμός και των δύο. (McCartney C.R.; Marshall J.C, 2017) Έχει πολυπαραγοντική προέλευση: από τις ωοθήκες κυρίως, τα επινεφρίδια σε ένα σημαντικό ποσοστό και από το λιπώδη ιστό με μικρότερη συμβολή. (De Leo V. et al, 2016)

Είναι η πιο τυπική ορμονική μεταβολή του ΣΠΩ όπου οι γυναίκες έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ανδρογόνων από τις κανονικές τιμές στον ορό, (De Leo V. et al, 2016) επομένως σχετίζεται με την ωοθηκική δυσλειτουργία. (Morgan C. et al, 2015) Τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων προκαλώντας ατρησία κατά την ανάπτυξη τους στις ωοθήκες, αναστέλλουν την ωρίμανση στην μειωτική διαίρεση μειώνοντας τις ταλαντώσεις των ενδοκυτταροπλασματικών επιπέδων του ασβεστίου. (De Leo V. et al, 2016)

Ο υπερανδρογονισμός εξ ορισμού πιστεύεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα μεταβολικού κινδύνου στις γυναίκες. Οι γυναίκες, που έχουν ιστορικό με ακανόνιστη έμμηνη ρύση και αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, μετά την εμμηνόπαυση έχουν περισσότερες ενδείξεις στεφανιαίας αρτηριακής νόσου και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν καρδιαγγειακά περιστατικά και θάνατο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. (Pinola P. et al, 2012) Η μη φυσιολογική έμμηνη ρύση στην εφηβεία έχει αποδεχθεί ότι είναι ένας καλός δείκτης υπερανδρογοναιμίας και έχει προταθεί, ότι οδηγεί στην ανάπτυξη ΣΠΩ στην ενηλικίωση. (West S. et al, 2014)

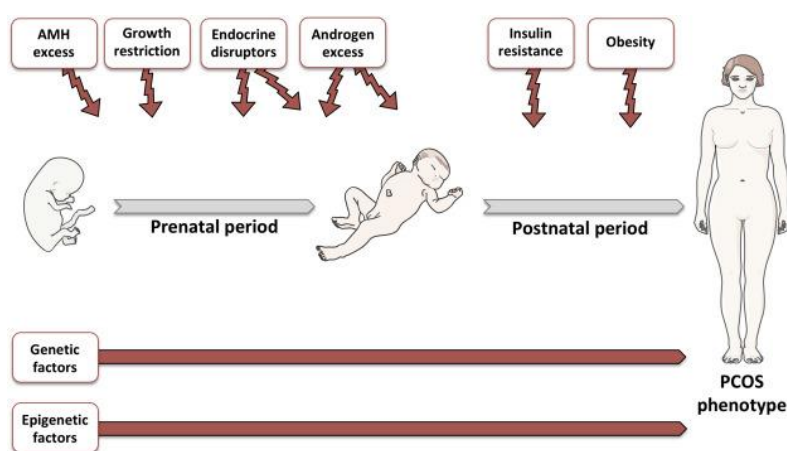
1.2.3. Επιγενετικοί και άλλοι παράγοντες

Γενετικοί, επιγενετικοί, περιβαλλοντικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες έχουν κατηγορηθεί ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση και αύξηση του ΣΠΩ. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμμετέχουν στη παθογένεση του ΣΠΩ μπορούν να οδηγήσουν σε υπερβολικό βάρος ή παχυσαρκία. Η διατροφή, ο τρόπος ζωής και η καθιστική ζωή αποτελούν παράγοντες που μπορούν να ευνοήσουν την αύξηση της παχυσαρκίας και την αντίσταση στην ινσουλίνη, και

να συμβάλλουν στην επιδείνωση των μεταβολικών και αναπαραγωγικών χαρακτηριστικών του ΣΠΩ. (Sanchez-Garrido M.A. et al, 2020; Sadeeqa S. et al, 2018)

Το δυσμενές περιγεννητικό περιβάλλον μπορεί να αλλάξει μόνιμα τα πρότυπα της γονιδιακής έκφρασης και να αυξήσει την ευαισθησία σε ασθένειες αργότερα στη ζωή. Η έκθεση στα ανδρογόνα περιγεννητικά έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί το φαινότυπο του ΣΠΩ σε ενήλικες γυναίκες (Εικ. 9). Ο ακατάλληλος επιγενετικός επαναπρογραμματισμός έχει αναγνωριστεί ως πιθανός υποκείμενος μηχανισμός που συνδέει την πρώιμη υπερέκθεση σε ανδρογόνα και την ανάπτυξη ΣΠΩ στην ενήλικη ζωή. Η έκθεση στα ανδρογόνα κατά την διάρκεια του πρώιμου μεταγεννητικού σταδίου έχει επίσης αποδειχθεί ότι προκαλεί επιγενετικές αλλαγές στην προώθηση γονιδίων που εμπλέκονται στη λειτουργία των ωοθηκών, όπως ο υποδοχέας της LH.

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αλλοίωση του επιγενώματος στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένηση του ΣΠΩ. (Sanchez-Garrido M.A. et al, 2020) Ωστόσο, αν και πολλά γονίδια έχουν συνδεθεί με το ΣΠΩ, μέχρι στιγμής δεν έχουν γίνει αποδεκτά παγκοσμίως ως σημαντική αιτιολογία του ΣΠΩ. (Bogari N.M., 2020)



Εικόνα 8

Πιθανοί παθολογικοί παράγοντες του ΣΠΩ. Κατά την διάρκεια της κύησης, πολλοί παράγοντες όπως τα αυξημένα επίπεδα της AMH, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες και η περίσσεια ανδρογόνων μπορεί να προδιαθέσουν στην ανάπτυξη του ΣΠΩ στην ενηλικίωση. Κατά τη μεταγεννητική περίοδο, η έκθεση στους ενδοκρινικούς διαταράκτες και στην περίσσεια των ανδρογόνων και η παρουσία της παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη θεωρούνται παθογόνοι παράγοντες που μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην εμφάνιση του ΣΠΩ. Οι γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες μπορούν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης του ΣΠΩ. (Sanchez-Garrido M.A. et al, 2020)

Η πλήρης εκδήλωση του συνδρόμου εμφανίζεται κατά την εφηβεία, όταν ενεργοποιείται η πρόσβαση του υποθαλάμου-υπόφυσης-ωθηκών ενώ ταυτόχρονα συμβαίνουν μεταβολικές αλλαγές στο σώμα που οδηγούν σε τροποποιήσεις στην κατανομή του σωματικού λίπους. Ειδικότερα, κατά την εφηβεία υπάρχει φυσιολογική αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης προσδιορίζοντας αφενός μείωση των επιπέδων της SHBG με ενίσχυση των επιδράσεων των κυκλοφορόντων ανδρογόνων και αφετέρου άμεση διέγερση της στερογένεσης των ωθηκών. Σε γυναίκες με ΣΠΩ, η φυσιολογική υπερινσουλιναμία της εφηβείας μπορεί να είναι ένας παράγοντας ενεργοποίησης του υπερανδρογονισμού και της ανωορρηξίας. (De Leo V. et al, 2016)

Εκτός από αυτούς τους παθογόνους παράγοντες, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες, φυσικές ή συνθετικές ενώσεις στο περιβάλλον που μπορούν να διακόψουν τη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος, μπορούν επίσης να παίξουν ρόλο στη παθογένεση του ΣΠΩ. Η έκθεση σε αυτές τις ενώσεις μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. (Sanchez-Garrido M.A. et al, 2020)

Κεφάλαιο 2. Συμπτώματα του ΣΠΩ

2.1. Παχυσαρκία

Το ΣΠΩ είναι το πιο κοινό ενδοκρινικό σύνδρομο στις γυναίκες που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Το ένα τρίτο ή περισσότερες γυναίκες φυσιολογικού βάρους με ΣΠΩ έχουν κοιλιακή παχυσαρκία, ενώ οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ συσσωρεύουν λίπος συνολικά. Το σπλαχνικό λίπος συμβάλλει περισσότερο στην αντίσταση της ινσουλίνης στο ΣΠΩ από το κοιλιακό λίπος λόγω της αυξημένης λιπολυτικής απόκρισης στις κατεχολαμίνες, το κύριο λιπολυτικό ερέθισμα στον άνθρωπο.

Η παχυσαρκία συμβάλλει στο ΣΠΩ μέσω της αντίστασης της ινσουλίνης και της παραγωγής τεστοστερόνης από την κυκλοφορούσα ανδροστενεδιόνης ενώ καταστέλλει την παραγωγή της γοναδοτροπίνης. (Rosenfield R.L.; Ehrmann D.A., 2016)

Ο αυξημένος επιπολασμός της παχυσαρκίας στις γυναίκες έχει επιπτώσεις στο αναπαραγωγικό τους αποτέλεσμα διότι η παχυσαρκία ενισχύει τον υπερανδρογονισμό, την υπερτρίχωση, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπογονιμότητα και τις επιπλοκές στην εγκυμοσύνη. Επιπροσθέτως, οι υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχουν λιγότερα ποσοστά εγκυμοσύνης και υψηλότερες αποβολές. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παχυσαρκία αυξάνει τις επιπλοκές της και τις δυσκολίες κατά την γέννηση, με αποτέλεσμα τα βρέφη των γυναικών αυτών να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και ενδομήτριας θανάτου συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Πιν.1).

Η παχυσαρκία μειώνει την αντίσταση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα η υπερινσουλιναιμία που δημιουργείται να αυξάνει τον ΣΔΤ2 και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Κατά συνέπεια, οι διαταραχές αυτές επιδεινώνουν τις αναπαραγωγικές και μεταβολικές παθήσεις του ΣΠΩ. Η υπερινσουλιναιμία συμβάλλει στην υπογονιμότητα λόγω ανωορρηξίας από την αυξημένη έκκριση ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Η ινσουλίνη ενισχύει την ενδοωθηκική στεροειδογένεση αλληλοεπιδρώντας με την LH με αποτέλεσμα να οδηγήσει σε μη σωστές λειτουργίες των κοκκώδων κυττάρων και την αναπτυξιακή καθυστέρηση των ωοθυλακίων. (Motta A.B, 2012)

Είναι σαφές ότι η παχυσαρκία παίζει σημαντικό ρόλο στην έκφραση των μεταβολικών χαρακτηριστικών του ΣΠΩ. Παρόλα αυτά, η παχυσαρκία από μόνη της δεν μπορεί να αντιπροσωπεύει το ΣΠΩ διότι υπάρχουν πολλές αδύνατες γυναίκες που έχουν προσβληθεί από ΣΠΩ. Επιπλέον, η πλειονότητα των παχύσαρκων γυναικών είναι αναπαραγωγικά φυσιολογικές και η παχυσαρκία δεν συμβάλλει στην αύξηση του επιπολασμού του ΣΠΩ. Τέλος,

οι διαταραχές στην ευαισθησία και στην έκκριση της ινσουλίνης υπάρχουν και στις αδύνατες γυναίκες με ΣΠΩ. (Diamanti-Kandarakis E.; Dunaif A., 2012)

Πίνακας 1: Επίδραση της παχυσαρκίας στο ΣΠΩ (Brewer C.J; Balen A.H., 2010)

Αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων
Μειωμένα επίπεδα SHBG
Μειωμένη συχνότητα έμμηνης ρύσης
Αυξημένος επιπολασμός της ολίγο-ωορρηξίας/ανωορρηξίας
Αυξημένη αντίσταση της ινσουλίνης
Περιορισμένη απάντηση στη γοναδοτροπίνη κατά την υπερωορρηξία
Αυξημένη πιθανότητα αναβολής έμμηνης ρύσης
Μειωμένη συχνότητα ωορρηξίας
Μειωμένη πιθανότητα επιτυχίας της θεραπείας με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
Αυξημένος κίνδυνος αποβολής

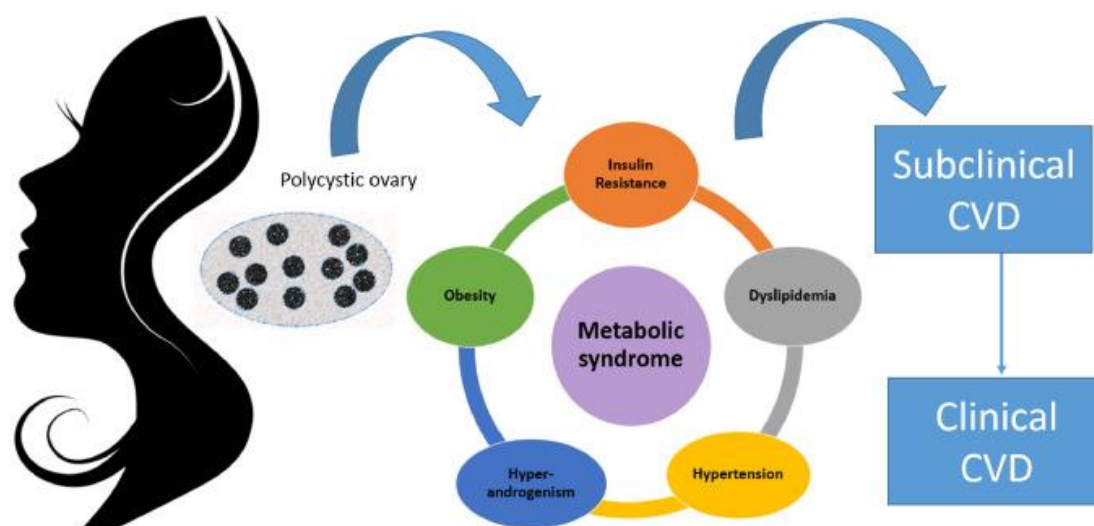
2.2. Καρδιαγγειακή νόσος

Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD, Cardiovascular disease) είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως στις γυναίκες. Οι παράγοντες κινδύνου για την CVD είναι πιο διαδεδομένοι και τείνουν να συσσωρεύονται σε γυναίκες με ΣΠΩ. (Meun C. et al, 2020)

Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και η περίσσεια τεστοστερόνης στο ΣΠΩ έχει συσχετισθεί με το αυξημένο σπλαχνικό λίπος και το μεταβολικό σύνδρομο, τα οποία προδιαθέτουν την ανάπτυξη των χρόνιων μεταβολικών παθήσεων και των καρδιαγγειακών διαταραχών. Οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν άμεσα την φυσιολογία της φυσιολογικής καρδιακής λειτουργίας και συχνά συνοδεύονται από βλάβες στον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει έλλειψη ισορροπίας στο αυτόνομο νευρικό σύστημα του καρδιαγγειακού στις γυναίκες με ΣΠΩ (Εικ. 10), με αυξημένη δραστηριότητα της αυτόνομης συμπαθητικής μοίρας της καρδιάς και με μειωμένη δραστηριότητα της παρασυμπαθητικής μοίρας, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής πάθησης. (Ribeiro V.B. et al, 2020)

Οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν αυξημένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και μειωμένη ινωδόλυση). Επίσης, παρατηρήθηκαν αυξημένοι πρώιμοι κλινικοί και υποκλινικοί δείκτες της αθηροσκλήρωσης στο ΣΠΩ (ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειωμένη ταχύτητα παλμικού κύματος, αυξημένο πάχος του έσω μέσω χιτώνα της καρωτίδας, παρουσία καρωτιδικής πλάκας και αυξημένη ασβεστοποίηση στεφανιαίας αρτηρίας) που ενισχύονται περαιτέρω από την παχυσαρκία. Δεδομένου ότι μελέτες μεγάλων ομάδων πληθυσμού έχουν αναφέρει ότι έως και 65% των θανάτων από CVD συμβαί-

νουν σε άτομα με μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και ότι η διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT, Impaired Glucose Tolerance) και ο ΣΔΤ2 αυξάνονται στο ΣΠΩ, είναι αναμενόμενο ότι οι γυναίκες με ΣΠΩ να έχουν αυξημένο κίνδυνο CVD. (Teede H. et al, 2010)



Εικόνα 9

Καρδιομεταβολικός κίνδυνος στο ΣΠΩ.

(Osibogun O. et al, 2020)

Έχει αποδειχτεί ότι οι γυναίκες ηλικίας 20-30 ετών με ΣΠΩ έχουν μεταβολικές ανωμαλίες και ενδείξεις επιταχυνόμενης ανάπτυξης CVD. Οι γυναίκες με ΣΠΩ στην ηλικία των 30 έχουν αυξημένο το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας και τετραπλάσια αύξηση στον επιπολασμό αποτιάνωσης της στεφανιαίας αρτηρίας. (Patel S.S. et al, 2017) Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (Carotid intima-media thickness, cIMT) είναι ένας δείκτης υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη μελλοντικών καρδιαγγειακών περιστατικών. Στις γυναίκες με ΣΠΩ έχει βρεθεί αυξημένο, υποδηλώνοντας αυξημένο κίνδυνο για ταχύτερη ανάπτυξη αθηρωμάτωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. (Meun C. et al, 2020) Επίσης, στις ενήλικες με ΣΠΩ μεταβάλλονται η αρτηριακή ανελαστικότητα και η ενδοθηλιακή λειτουργία. Οι γυναίκες με ΣΠΩ στα 40 τους έχουν πρώιμα συμπτώματα CVD με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία και δυσλιπιδαιμία. Στις γυναίκες κάτω των 40 ετών, το ΣΠΩ θεωρείται η πιο κοινή αιτία δυσλιπιδαιμίας, που αποδεικνύεται από αυξημένα τριγλυκερίδια και LDL χοληστερόλη με μειωμένη HDL χοληστερόλη. (Patel S.S. et al, 2017)

2.3. Υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα είναι μια ιατρική κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει ψυχολογικές, σωματικές, πνευματικές και ιατρικές επιπλοκές στην ίδια την ασθενή αλλά και στον σύντροφο της. (Walker M.H; Tobler K.J., 2021) Το ΣΠΩ αποτελεί την πιο κοινή αιτία ανωμαλίας της έμμηνου ρύσης που οδηγεί σε υπογονιμότητα. Οι γυναίκες με ΣΠΩ μπορεί να έχουν μειωμένη υπογονιμότητα λόγω των σχετικών ενδοκρινικών και γυναικολογικών ανωμαλιών που επηρεάζουν την ποιότητα και τη λειτουργία των ωοθηκών. (Hayek S.E. et al, 2016) Από όλα τα ζευγάρια που αναζητούν θεραπεία για την υπογονιμότητα, το 30% των περιπτώσεων οφείλεται στην ανωορρηξία. (Barthelmess E.K.; Naz R.k., 2015) Το ΣΠΩ αντιπροσωπεύει το 80 έως το 85% όλων των ασθενών με ανωορρηξία και επηρεάζει το 8% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. (Walker M.H; Tobler K.J., 2021)

Η διαδικασία της ωογένεσης στις ασθενείς με ΣΠΩ είναι διαφορετική από εκείνη σε γόνιμη γυναίκα με φυσιολογική έμμηνη ρύση. Η επιμέρους ενεργοποίηση από το αρχέγονο στο πρωτογενές ωοθυλάκιο κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιογένεσης είναι ανεξάρτητη από τις γοναδοτροπίνες. Η στιβάδα των κυττάρων της θήκης παράγει ανδρογόνα για τα παρακείμενα κοκκιώδη κύτταρα ώστε να μετατραπούν σε οιστραδιόλη ως απάντηση στην διέγερση της LH καθώς και στα επίπεδα της ινσουλίνης. Η περίσσεια της ινσουλίνης στις ωοθήκες μπορεί να ενισχύσει την απόκριση της LH στα κοκκιώδη κύτταρα προκαλώντας την πρόωρη ωρίμανση τους, δημιουργώντας έτσι πλεόνασμα ανδρογόνων στις ωοθήκες. (Barthelmess E.K.; Naz R.k.,2015)

Οι γυναίκες με ΣΠΩ έχουν φυσιολογικό αριθμό αρχέγονων ωοθυλακίων με τα πρωτογενή και δευτερογενή ωοθυλάκια να αυξάνονται σημαντικά. Ωστόσο λόγω των διαταραχών που εμπλέκονται στη φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθυλακίων, η ανάπτυξη τους σταματά μόλις τα ωοθυλάκια φτάνουν σε διάμετρο 4 με 8mm με αποτέλεσμα να μην αναπτύσσεται κυρίαρχο ωοθυλάκιο και να μην συμβεί ωορρηξία. Επιπλέον η αυτόματη αποβολή στις γυναίκες με ΣΠΩ εμφανίζεται συχνότερα με ποσοστό από 42-73%. (Sirmans S.M.; Pate K.A.,2014)

2.4. Άγχος και κατάθλιψη

Οι διαταραχές διάθεσης πλήττουν δυσανάλογα τις γυναίκες με ΣΠΩ. Σύγχρονες μελέτες εκτιμούν μια αύξηση τριπλάσια ως οκταπλάσια του επιπολασμού της κατάθλιψης στο ΣΠΩ. (Greenwood E.A. et al, 2019) Αν και η ακριβής αιτία αυτής της συσχέτισης δεν είναι γνωστή, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, τα αυξημένα ανδρογόνα, οι ανωμαλίες στον

άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και οι αυξημένοι φλεγμονώδεις δείκτες έχουν θεωρηθεί ότι παίζουν ρόλο. (Cooney L.A. et al, 2017) Τα ποσοστά κατάθλιψης στις γυναίκες με ΣΠΩ κυμαίνονται μεταξύ 14 και 64 %, τα οποία μπορεί να εξαρτώνται από τα κοινωνικοπολιτιστικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών, τις εθνικότητες ή τη εφαρμογή διαφορετικών μεθοδολογιών για τον έλεγχο της κατάθλιψης.

Μελέτες έχουν αναφέρει ότι υπάρχει μειωμένη ποιότητα ζωής στις γυναίκες με ΣΠΩ όπου η παχυσαρκία παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτό. Ακόμη οι διαταραχές του κύκλου, η υπερτρίχωση, η ακμή και η υπογονιμότητα έχουν αποδειχθεί να αποτελούν επίσης συντελεστές στη μείωση της ποιότητας ζωής. (Cinar N. et al, 2011)

Παρά το μικρό ενδιαφέρον στα συμπτώματα του άγχους στο ΣΠΩ, το άγχος και οι κοινωνικοί φόβοι μπορεί να είναι η αιτία για κοινωνική απομόνωση, να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής και να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλέον ψυχιατρικών διαταραχών όπως κατάθλιψη και απόπειρες αυτοκτονίας, τα οποία είναι σε αυξημένο επιπολασμό σε ασθενείς με ΣΠΩ. (Benson S. et al, 2009)

Οι διαταραχές του άγχους αποτελούν ένα μεγάλο πρόβλημα στην δημόσια υγεία και μαζί με την κατάθλιψη αποτελούν τη δεύτερη βασική αιτία του παγκόσμιου βάρους των ασθενειών. Η συχνότητα εμφάνισης της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής είναι μεγαλύτερο στην τρίτη και στην τέταρτη δεκαετία της ζωής ενός ανθρώπου, με τον υψηλότερο επιπολασμό στις γυναίκες άνω των 45 χρονών. Ο συνδυασμός του γυναικείου φύλου και η παρουσία μιας αγχώδους διαταραχής αυξάνει τον κίνδυνο μεταγενέστερης μείζονας καταθλιπτικής διαταραχής και δυσθυμίας. Οι διαταραχές άγχους μπορούν να έχουν επιπτώσεις στις καθημερινές δραστηριότητες συμπεριλαμβανομένων των επιδόσεων στην εργασία και στο σχολείο, των κοινωνικών αλληλοεπιδράσεων και σχέσεων, που αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες αναπηρίας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη γενικευμένη αγχώδους διαταραχή συνδέονται με κοινωνικούς και δημογραφικούς παράγοντες όπως η ηλικία, η εθνικότητα, οι καταστάσεις της ζωής που προκαλούν άγχος, η προσωπικότητα και το οικογενειακό ιστορικό για ψυχικές διαταραχές. (Naz M.S. G. et al, 2020)

Τα ψυχιατρικά συμπτώματα όπως το άγχος και η κατάθλιψη είναι επιπλέον κοινά χαρακτηριστικά του ΣΠΩ, αλλά μπορεί να μην αναγνωρίζονται από τον θεράποντα γιατρό. Στην αντίθετη πλευρά, οι γιατροί που παρακολουθούν ασθενείς για ψυχολογικά προβλήματα μπορεί να μην ρωτήσουν για τα χαρακτηριστικά του ΣΠΩ, ή αν βλέπουν κλινικά συμπτώματα όπως η παχυσαρκία, η ακμή και η υπερτρίχωση μπορεί να τα αποδώσουν στις επιδράσεις των ψυχιατρικών φαρμάκων. Η μη δυνατότητα αναγνώρισης της συνύπαρξης του

ΣΠΩ και των ψυχιατρικών παθήσεων έχει αρνητικές επιπτώσεις στις γυναίκες που πλήττονται με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας. (Doretto L. et al, 2020)

Η εφηβεία, η οποία αντιπροσωπεύει μια περίοδο κατά την οποία οι ανησυχίες σχετικά με την φυσική εμφάνιση είναι πιο ξεκάθαρες, μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στη συμπτωματολογία των νεαρών ασθενών με ΣΠΩ. Η εικόνα του σώματος και η σχετική αυτοαντίληψη αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την υγεία και την ευεξία κατά την διάρκεια αυτού του σταδίου ζωής. Οποιαδήποτε απόκλιση από το ιδανικό σώμα μπορεί εύκολα να οδηγήσει σε καταθλιπτική συμπτωματολογία, άγχος και χαμηλότερη αυτοεκτίμηση, συμβάλλοντας σημαντικά στο υψηλότερο συνολικό ποσοστό ψυχιατρικών διαταραχών μεταξύ των εφήβων. (Emeksiz H.C. et al, 2018)

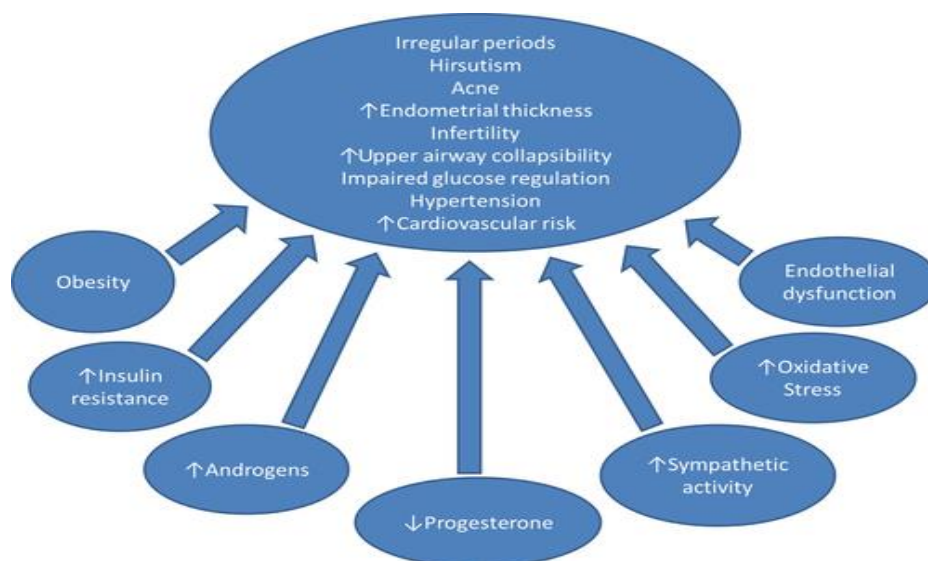
2.5. Αποφρακτική υπνική άπνοια

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA-Obstructive Sleep Apnea) είναι μια σχετικά κοινή και χρόνια διαταραχή του ύπνου που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενη πλήρη (άπνοια) ή μερική (υπόπνοια) απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου που οδηγεί σε διαλείπουσα υποξία, μερική αφύπνιση του εγκεφαλικού φλοιού, κατακερματισμό του ύπνου, αυξημένη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα, (Helvacı N. et al, 2017) κυκλικές μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό, όπως επίσης στην αρτηριακή και στην ενδοθωρακική πίεση. (Kahal H. et al, 2020)

Σε ορισμένες μελέτες, ο επιπολασμός της άπνοιας σε γυναίκες με ΣΠΩ έχει αναφερθεί ότι είναι σημαντικά υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Σε μια πρόσφατη συστηματική μελέτη και μετα-ανάλυση, η άπνοια συσχετίστηκε με το χειρότερο μεταβολικό προφίλ στις γυναίκες με ΣΠΩ. Αν και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερανδρογοναιμία που είναι τα κύρια χαρακτηριστικά του ΣΠΩ, θεωρούνται ότι παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της άπνοιας στις ασθενείς με ΣΠΩ. (Helvacı N. et al, 2017) Ωστόσο, παρά τον υψηλό επιπολασμό και τις κλινικές επιπτώσεις της άπνοιας, παραμένει συχνά αδιάγνωστη, ιδιαίτερα στις γυναίκες.

Η άπνοια και το ΣΠΩ συνδέονται και τα δύο με παρεπόμενες ασθένειες, οι οποίες ενδεχομένως θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία και στην ανάπτυξη και των δύο διαταραχών αυτών. Είναι επομένως εύλογο ότι η σχέση ανάμεσα στην άπνοια και στο ΣΠΩ είναι αμφίδρομη, όπου το ΣΠΩ συμβάλλει στην ανάπτυξη της άπνοιας, και αντίστροφα, η άπνοια συμβάλλει στην κλινική εικόνα του ΣΠΩ, επιδεινώνοντας τη συμπτωματολογία.

τολογία του και δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο μεταξύ των δύο διαταραχών (Εικ. 11). (Kahal H. et al, 2017)



Εικόνα 10

Πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ της Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου και του ΣΠΩ με τις κλινικές τους συνέπειες. (Kahal H. et al, 2017)

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της άπνοιας είναι άκρως σημαντικά στην κλινική πρακτική, καθώς η μη διαγνωσμένη/χωρίς θεραπεία άπνοια σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο της υπέρτασης, των καρδιαγγειακών παθήσεων, της θνησιμότητας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔΤ2, των τροχαίων ατυχημάτων, της κατάθλιψης, της διατάραξης της ποιότητας ζωής (Kahal H. et al, 2017) και της υπογονιμότητας. (Kahal H. et al, 2020)

2.6. Καρκίνος του ενδομήτριου

Ο καρκίνος του ενδομήτριου, ο συνηθέστερος καρκίνος που πλήττει τις γυναίκες παγκοσμίως, φαίνεται να έχει τριπλάσιο έως και τετραπλάσιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στις γυναίκες με ΣΠΩ. (Wang T. et al, 2019; Li X. et al, 2014; Atiomo W. et al, 2017; Shafiee M.N. et al, 2020) Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στις δύο αυτές παθήσεις δεν είναι γνωστοί, η παχυσαρκία, ο διαβήτης τύπου 2, η υπερινσουλιναιμία, τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων και η φλεγμονή φέρονται να εμπλέκονται στη συσχέτιση μεταξύ των 2 παθήσεων. (Atiomo W. et al, 2017)

Η αύξηση της ηλικίας αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για το καρκίνο του ενδομήτριου. Ωστόσο, οι ενδοκρινικοί και μεταβολικοί παράγο-

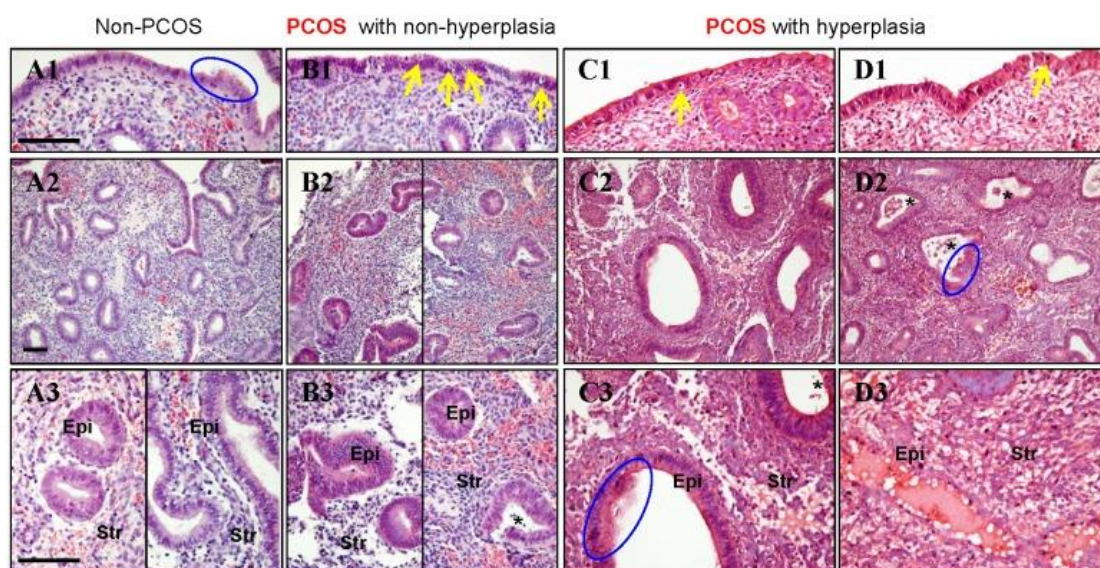
ντες, όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και οι ενδομήτριες υπερεκφράσεις των IGF1, IGFBP1, PTEN γονίδια, SREBP1 και αδιπονεκτίνης, παίζουν επίσης ένα αναπόσπαστο ρόλο στην ανάπτυξη του. (Shafiee M.N. et al, 2020) Η χρόνια έκθεση του ενδομήτριου σε υψηλές δόσεις μόνο οιστρογόνων (η οποία εμφανίζεται στις γυναίκες με ΣΠΩ) και όχι σε διαδοχική έκθεση οιστρογόνων και προγεστερόνη (όπως συμβαίνει σε γυναίκες χωρίς ΣΠΩ) πιστεύεται ότι είναι ένας βασικός μηχανισμός ο οποίος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομήτριου στις γυναίκες με ΣΠΩ. (Shafiee M.N. et al, 2020; Li X. et al, 2014)

Ενώ οι ακριβείς υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί πίσω από την ανάπτυξη του ΣΠΩ παραμένουν ασαφείς, οι σχετιζόμενες με το ΣΠΩ ενδοκρινικές και μεταβολικές ανωμαλίες έχουν θεωρηθεί ότι συμβάλλουν στην υπογονιμότητα που προκαλείται από την δυσλειτουργία του ενδομήτριου και στις διαταραχές του όπως η υπερπλασία του. (Li X. et al, 2014) Η αδιάλειπτη περίσσια οιστρογόνων ή η έλλειψη προγεστερόνης οδηγούν στην υπερανάπτυξη και υπερπλασία του ενδομήτριου, τον πρόδρομο καρκίνο του ενδομήτριου (Εικ. 12). (Li X. et al, 2014, Wang T. et al, 2019, Fearnley E.J., 2010) Οι γυναίκες που έχουν ΣΠΩ, λόγω της χρόνιας ανωορρηξίας, παρουσιάζουν διαρκή και σταθερή διέγερση των οιστρογόνων και ελάχιστη ή καθόλου διέγερση της προγεστερόνης. Επιπλέον, το ΣΠΩ είναι μια υπερανδρογονική κατάσταση που οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα των μη οιστρογόνων λόγω της αυξημένης περιφερειακής μετατροπής των ενδογενών ανδρογόνων. (Wang T. et al, 2019)

Η αύξηση εμφάνισης καρκίνου του ενδομήτριου στις γυναίκες με ΣΠΩ, πιθανώς οφείλεται σε τοξικό συνδυασμό αντίστασης στην ινσουλίνη και ανωορρηκτικών κύκλων οδηγώντας σε ολίγο ή αμηνόρροια. Για τον λόγο αυτό, καθοριστικής σημασίας παράγοντας αντιμετώπισης του ΣΠΩ είναι η πρόκληση φυσιολογικών κύκλων έμμηνης ρύσης, σε μια προσπάθεια μείωσης του κινδύνου εμφάνισης υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομήτριου.

Ενώ η διατροφή και η μείωση βάρους έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τις κλινικές εκδηλώσεις του ΣΠΩ, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και οι αναπαραγωγικές εκδηλώσεις, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομήτριου. (MacKintosh M.L; Crosbie E.J, 2018)

Παρά την εξασθένηση της δυσλειτουργίας του ενδομήτριου που προκαλεί υπερπλασία και καρκίνο, αποτυχία εμφύτευσης, διαλείπουσα απώλεια εγκυμοσύνης και πρόωρο τοκετό στις ασθενείς με ΣΠΩ, μια καθιερωμένη σχέση αιτίου – αποτελέσματος εξακολουθεί να μην υπάρχει, μεταξύ του υπερανδρογονισμού και αντίστασης της ινσουλίνης που σχετίζονται με το ΣΠΩ και την υπογονιμότητα που προκαλείται από τη δυσλειτουργία του ενδομήτριου. (Wang T. et al, 2019)



Εικόνα 11

Αντιπροσωπευτικές εικόνες ιστολογικών αλλαγών σε ιστούς ενδομήτριου με χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης από ασθενείς χωρίς ΣΠΩ (A1-A3), ασθενείς με ΣΠΩ χωρίς υπερπλασία (B1-B3), ασθενείς με ΣΠΩ με απλή υπερπλασία (C1-C3) και ασθενείς με ΣΠΩ με σύνθετη υπερπλασία(D1-D3). Οι μπλε δακτύλιοι δείχνουν τα εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα, τα κίτρινα βέλη δείχνουν τα αποπτωτικά σώματα και οι μαύροι αστέρες δείχνουν τα διηθημένα κύτταρα στρώματος στον ενδομήτριο αδένα. Epi: επιθηλιακά κύτταρα, Str: κύτταρα στρώματος. (Wang T. et al, 2019)

2.7. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2 ή ΔΤ2) είναι μια από τις προκλήσεις του 21^{ου} αιώνα. Η υπερβολική κατανάλωση φθηνού, πλούσιο σε θερμίδες, ανεπαρκούς κορεσμού εύγευστου φαγητού έχει οδηγήσει στην υπερβολική αύξηση της παχυσαρκίας, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΔΤ2. (Petersen M.C.; Shulman G.I.,2018) Η μεγάλη κοινωνική επιβάρυνση της νόσου επιδεινώνεται με τον μεγάλο αριθμό των ανθρώπων που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης προδιαβήτη (δηλαδή μειωμένη γλυκόζη νηστείας και/ ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη). (Pani,A. et al, 2020; Ollila M-M.E. et al, 2017)

Αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν κατηγορηθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του προδιαβήτη και του ΔΤ2 στις γυναίκες με ΣΠΩ, όπως το γενετικό υπόβαθρο και η παχυσαρκία. Ο ρόλος της, αν και αποτελεί ένα ισχυρό παράγοντα κινδύνου, δεν επηρεάζει την έναρξη του προδιαβήτη και του ΔΤ2 όπως φαίνεται στις αδύνατες γυναίκες με ΣΠΩ που έχουν υψηλό κίνδυνο μεταβολής της γλυκόζης. (Pani,A. et al, 2020)

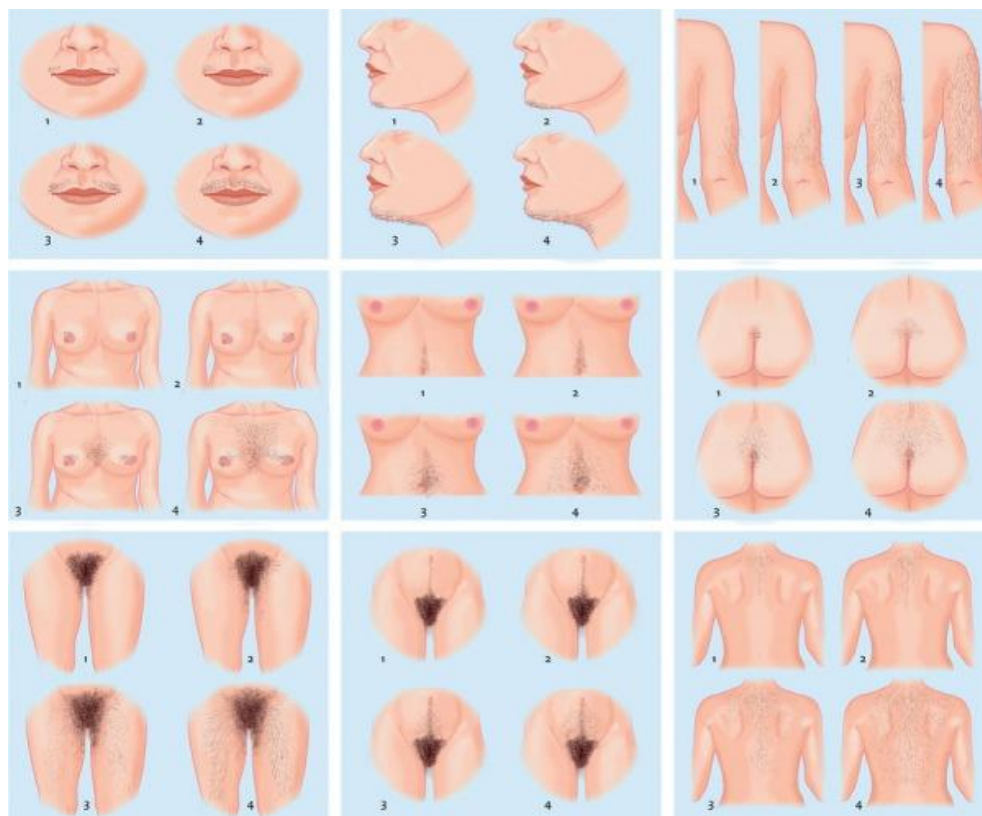
Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον κοινό παράγοντα που συνδέει το ΣΠΩ και το ΔΤ2. Και τα δύο συνδέονται με τη χρήση κοινών χαρακτηριστικών και έτσι γενετικοί παράγοντες συσχετίζονται και με τις δύο παθήσεις. (Bogari N.M., 2020, Mustaniemi S. et al, 2018) Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με τις παραπάνω παθήσεις. (Teede H. Et al, 2010, Legro R.S. et al, 1999, Bogari N.M., 2020, Rosenfield R.L.; Ehrmann D.A., 2016) Επίσης, τα γονίδια που σχετίζονται με το ΔΤ2 κατέχουν σημαντικό ρόλο στο ΣΠΩ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το οικογενειακό ιστορικό του ΔΤ2 σχετίζεται με αυξανόμενο κίνδυνο εξέλιξης του ΔΤ2 σε γυναίκες με ΣΠΩ, τα γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία και οι γενετικοί πολυμορφισμοί είναι συνδεδεμένα με τον υπερανδρογονισμό, το οποίο σχετίζεται με το φαινότυπο του ΣΠΩ, υποδεικνύοντας ένα σημαντικό γενετικό υπόβαθρο. Το ΣΠΩ ενισχύεται από την παχυσαρκία μαζί με σημαντικά αναπαραγωγικά, μεταβολικά και ψυχολογικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένης του ΔΤ2. (Bogari N.M., 2020)

Το ΣΠΩ ενέχει σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΔΤ2 και διαβήτη κύησης από μικρές ηλικίες. Περίπου 1 στις 5 γυναίκες με ΣΠΩ θα αναπτύξει ΔΤ2 καθιστώντας την μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη μια κοινή ανωμαλία σε αυτήν την ασθένεια. (Hayek S.E. et al, 2016) Ο διαβήτης της κύησης είναι η δυσανεξία στους υδατάνθρακες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και τεκμηριώνεται ως μεταβολική διαταραχή στις έγκυμονούσες γυναίκες. Το ΣΠΩ και ο διαβήτης της κύησης μπορούν να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα λόγω ότι και οι δύο παθήσεις συμβάλλουν στην αύξηση της συχνότητας της υπέρτασης, της προεκλαμψίας και της νεογνικής υπογλυκαιμίας. Και οι δύο αυτές παθήσεις σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξηση του βάρους και γενετικούς παράγοντες. Το ΣΠΩ αντιμετωπίζει σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης ΔΤ2 και διαβήτης της κύησης στις αναπαραγωγικές ηλικίες. (Bogari N.M., 2020)

Οι γυναίκες που έχουν ΣΠΩ έχουν 2, 5 φορές υψηλότερο κίνδυνο για παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, 4,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ΔΤ2 (Filippou P.; Homburg R., 2017) ανεξάρτητα από το ΔΜΣ. Επιπρόσθετα, η παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT) και ο ΔΜΣ θεωρούνται ως προγνωστικοί δείκτες του ΔΤ2 και της πρόωρης θνησιμότητας για καρδιαγγειακά προβλήματα και είναι διαδεδομένα στις γυναίκες που έχουν ΣΠΩ (Wild R.A. et al, 2010). Το ΣΠΩ σχετίζεται με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη έως και 30% και το ΔΤ2 έως και 10% των γυναικών με ΣΠΩ. (Louwers Y.Y.; Laven J.S.E., 2020)

2.8. Υπερτρίχωση

Η υπερτρίχωση ορίζεται ως η υπερβολική ανάπτυξη των μαλλιών στις γυναίκες με συμβατό μοτίβο με την ευαισθησία των ανδρογόνων, (Goodman N.F. et al, 2015) και αποτελεί μια κοινή ενδοκρινική διαταραχή που ευθύνεται για το μεγάλο άγχος στις νεαρές γυναίκες και μπορεί να αποτελέσει απειλή για την γυναικεία ταυτότητα. Η σοβαρότητα της υπερτρίχωσης και η αποδοχή της εξαρτάται από φυλετικούς, πολιτιστικούς και κοινωνικούς παράγοντες. (Aswini R. Jayaralan S., 2017)



Εικόνα 12

Τροποποιημένη κλίμακα Ferriman - Gallwey, που βαθμολογεί την τριχοφυΐα σε κάθε μια από τις εννέα περιοχές του σώματος από 0 (καθόλου τριχοφυΐα) έως 4 (υπερβολική τριχοφυΐα). (Van Zuuren E.J. et al, 2015)

Το είδος της τρίχας που υπάρχει στις περισσότερες γυναίκες με ορμονική υπερανδρογονική διαταραχή είναι τραχιά, χοντρή, χρωματισμένη και μακριά και ονομάζεται τελογενής. Διαφέρει από το χνούδι, το οποίο είναι λεπτό, μαλακό, αχρωμάτιστο και βρίσκεται σε περιοχές όπου η ανάπτυξη των τριχών δεν εξαρτάται από τα ανδρογόνα. Συνήθως η έναρξη της υπερτρίχωσης στο ΣΠΩ ακολουθεί την εμμηνόρροια. Η παρουσία σημαντικών αριθμών τελογενών τριχών πάνω στο πηγούνι, στο λαιμό, στο κάτω μέρος του προσώπου

και στις φαβορίτες είναι ενδεικτικό της παρουσίας περίσσειας ανδρογόνων. Ομοίως, η υπερβολική ανάπτυξη τριχών στο κάτω μέρος της πλάτης, στο στέρνο, στη κοιλιά, στους ώμους, στους γλουτούς, στη περινεϊκή περιοχή και στο εσωτερικό των μηρών θεωρείται ανώμαλη (Εικ.13). Στο ΣΠΩ, η υπερτρίχωση αναπτύσσεται σταδιακά και εντείνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους. (Goodman N.F. et al, 2015)

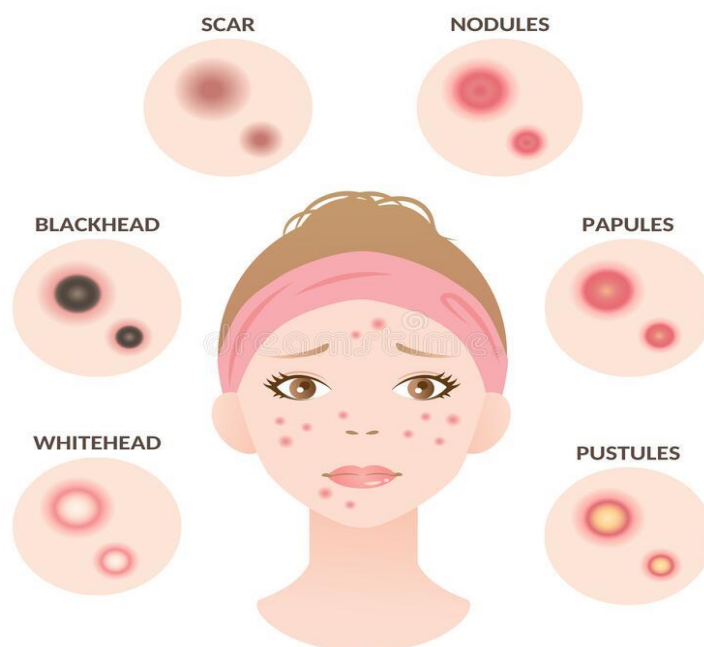
2.9. Ακμή

Η ακμή αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος της τριχοσημηματογόνους μονάδας, (Sharma S. et al, 2019) που χαρακτηρίζεται από σημηματορροια, σχηματισμό μαύρων στιγμάτων, ερυθματώδεις βλατίδες και φλύκταινες (Εικ. 14). (Wang Y.Y. et al, 2019, Franik G. et al, 2018, Barbaric J. et al, 2016) Επηρεάζει, κάποια στιγμή, το 80% σχεδόν των ανθρώπων μεταξύ των ηλικιών 11 με 30 χρονών. Η χρόνια παραμονή της μπορεί να οδηγήσει σε παραμορφώσεις και μόνιμες ουλές προκαλώντας σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στην ψυχοκοινωνική ανάπτυξη με αποτέλεσμα συναισθηματικά προβλήματα, κοινωνική απομόνωση και κατάθλιψη. (Wang Y.Y. et al, 2019, Cao H. et al, 2016, Bahte K.; Williams H.C., 2013, Mehraabadi S. et al, 2020) Αν και η ακριβής παθογένεση της παραμένει άγνωστη, ο συνδυασμός αυξημένης δραστηριότητας σημηματογόνου αδένου με σημηματορροια, ανώμαλης θυλακικής διαφοροποίησης με αυξημένη κερατινοποίηση, μικροβιακής υπερ-αποικιοποίησης των θυλακικών πόρων και αυξημένης φλεγμονής θεωρούνται βασική αιτία της ακμής. (Wang Y.Y. et al, 2019, Franik G. et al, 2018) Επίσης η ακμή έχει συσχετιστεί με τον υπερανδρογονισμό, που αποτελεί την συνηθισμένη αιτία του ΣΠΩ. (Sharma S. et al, 2019, Barbaric J. et al, 2016)

Έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες επηρεάζονται περισσότερο από την ακμή από τους άντρες σε όλες τις ηλικίες άνω των 20 χρονών λόγω των ορμονικών διαταραχών. Οι ορμόνες που εμπλέκονται στην παθογένεση της ακμής είναι κυρίως τα ανδρογόνα, η προγεστερόνη, η ινσουλίνη και οι διαταραχές του IGF-1. Τα ανδρογόνα διευρύνουν τους σημηματογόνους αδένες και αυξάνουν την παράγωγή σμήγματος. Επιπλέον, προκαλούν ανώμαλη απολέπιση των θυλακίων των επιθηλιακών κυττάρων. Πέρα των ανδρογόνων, πολλοί διαφορετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην διαδικασία αυτή, από το φράξιμο του θύλακος και τη γενετική, στη διατροφή και τα φάρμακα. Η παραγωγή σμήγματος ρυθμίζεται επίσης και από άλλες ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων οιστρογόνων, αυξητικής ορμόνης, γλυκοκορτικοειδών, αδενοκορτικοτρόπος ορμόνης και μελανοκορτίνες.

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η επίμονη ακμή στην γυναίκα μπορεί να υποδηλώνει μια συστηματική πάθηση όπως το ΣΠΩ, το οποίο συνδέεται με ορμονικές και με-

ταβολικές διαταραχές. Έχει διατυπωθεί ότι η ακμή δεν συσχετίζεται συνήθως με την υπερανδρογοναιμία και συνεπώς δεν πρέπει να θεωρείται ως ένδειξη υπερανδρογοναιμίας. (Franik G. et al, 2018)



Εικόνα 13

Τα διαφορετικά είδη εμφάνισης ακμής

(<https://www.dreamstime.com/types-acne-woman-face-illustration-whitehead-black-head-papules-pustules-beauty-skin-care-concept-pimples-female-open-image182344742>)

2.10. Αλωπεκία

Η αλωπεκία είναι η απώλεια των τελογενών τριχών από ορισμένες ή όλες τις περιοχές του σώματος, αλλά συνήθως αναφέρεται στο τριχωτό της κεφαλής. (Fauser B.C.J.M. et al, 2012) Στο κανονικό κύκλο των τριχών, η αναγενής φάση διαρκεί 2 έως 3 χρόνια και αντιπροσωπεύει το 85 έως 90% των τριχών του τριχωτού της κεφαλής. Στη ρύθμιση της περίσσειας των ανδρογόνων, τα ευαίσθητα στα ανδρογόνα θυλάκια της τρίχας μειώνονται κατά την αναγενή φάση, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του τριχωτού, τη λιγότερη κάλυψη του τριχωτού της κεφαλής και την αλωπεκία. Το μοτίβο της τριχόπτωσης στις γυναίκες με υπερανδρογονισμό ποικίλει. Για παράδειγμα, παρόλο που τα μοτίβα απώλειας μαλλιών στις γυναίκες με υπερανδρογοναιμία περιλαμβάνουν συνήθως την κορυφή ή ένα διάχυτο μοτίβο, οι γυναίκες με πιο σοβαρή υπερανδρογοναιμία μπορεί να παρουσιάσουν αμφικροταφική τριχόπτωση και απώλεια μαλλιών στη μετωπική γραμμή. (Goodman N.F. et al, 2015)

Η ανδρογόνος αλωπεκία συχνά συνοδεύεται από σμηγματόρροια και πιτυρίδα. Η ευαισθησία του σμηγματογόνου αδένου στα ανδρογόνα είναι πολύ μεταβλητή και υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ των κλινικών χαρακτηριστικών και του βιοχημικού προφίλ του υπερανδρογονισμού. (De Leo V. et al, 2016) Η ανδρογενής αλωπεκία είναι ένας κακός δείκτης της υπερανδρογοναιμίας, εκτός αν εμφανίζεται σε γυναίκες με ολιγομηνόρροια. (Fauser B.C.J.M. et al, 2012)

2.11. Μελανίζουσα ακάνθωση

Η μελανίζουσα ακάνθωση είναι μια δερματική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από υπερχρωματισμένη βελούδινη δερματική πάχυνση που μπορεί να εμφανισθεί στο πίσω μέρος του λαιμού (Εικ. 15) και σε ενδογενείς περιοχές όπως μασχάλες και βουβώνες, κάτω από το στήθος, ανάμεσα στους μηρούς. (Gainer S.; Sharma B., 2019, Araujo L.M.B. et al, 2002) Η μελανίζουσα ακάνθωση συνδέεται συχνά με παθήσεις που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου την παχυσαρκία, τον ΣΔΤ2 και τις πολυκυστικές ωοθήκες. Η υπερινσουλιναμία θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο σε όλο αυτό. (Higgins S. P. et al, 2008) Επιπροσθέτως, στο ΣΠΩ αναφέρεται ότι εμφανίζεται μόνο στο 5% των γυναικών και οφείλεται στην ισχυρή σύνδεση της ινσουλίνης στον ορό με τους υποδοχείς ID-1, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και των ινοβλαστών. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν θυλωμάτωση, υπερκεράτωση και ακάνθωση με ή χωρίς την υπερχρωμάτωση των βασικών στρωμάτων. (Gainer S.; Sharma B., 2019)



Εικόνα 14

Μελανίζουσα ακάνθωση

(<https://i.pinimg.com/236x/7d/64/06/7d6406af5fc9b247d3ae101e9d4e7a96--dark-skin-plan.jpg>)

Κεφάλαιο 3. Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΠΩ

3.1. Διαγνωστικά κριτήρια

Παρόλο που το ΣΠΩ είναι ευρέως διαδεδομένο, η μεταβλητότητα των κλινικών συμπτωμάτων και η πολυπλοκότητα της αιτιοπαθογένειας του καθιστούν δύσκολη τη διάγνωση του στην κλινική εφαρμογή.

Αυτό οφείλεται στο ότι τα διάφορα χαρακτηριστικά του συνδρόμου μπορεί να εμφανίζονται σε διαφορετικό βαθμό και συνδυασμό σε κάθε γυναίκα, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα ευρύ φάσμα φαινοτύπων. Για τον λόγο αυτό, ο ορισμός του ΣΠΩ αποτέλεσε αντικείμενο συνεχούς συζήτησης όπου πολλοί επιστήμονες πήραν μέρος με σκοπό τη λήψη των κατάλληλων διαγνωστικών κριτηρίων. (Tsikouras P. et al., 2015)

Η πρώτη προσπάθεια για να αποδοθεί ένας καλύτερος ορισμός για το ΣΠΩ έγινε στη Διάσκεψη του Εθνικού Ινστιτούτου Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινης Ανάπτυξης (NICHD-National Institute of Child Health and Human Development) το 1990. Στη διάσκεψη αυτή συμμετείχαν εμπειρογνώμονες όπου συζήτησαν τα διάφορα χαρακτηριστικά του συνδρόμου και τους ζητήθηκε να ψηφίσουν για τα πιθανά διαγνωστικά χαρακτηριστικά του ΣΠΩ. Τα χαρακτηριστικά που ψηφίστηκαν περισσότερο ήταν ο υπερανδρογονισμός και η χρόνια ανωορρηξία, με εξαίρεση τις δευτερογενείς αιτίες, και έγιναν γνωστά ως κριτήρια NICHD ή NIH (National Institutes of Health).

Το 2003 έλαβε χώρα ένα άλλο συνέδριο στο Ρότερνταμ για τα διαγνωστικά κριτήρια όπου οι συστάσεις βασίστηκαν στη γνώμη των εμπειρογνομόνων και όχι σε μία επίσημη ομόφωνη διαδικασία. Στο συνέδριο αυτό προστέθηκε η μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών κατά την υπερηχογραφική εξέταση στα ήδη διαγνωστικά κριτήρια της NICHD. Τα κριτήρια του Ρότερνταμ ή αλλιώς της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE- European Society for Human Reproduction and Embryology) και της Αμερικάνικης Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM-American Society for Reproductive Medicine) για τη διάγνωση του ΣΠΩ απαιτούν την παρουσία δύο από τα ακόλουθα ευρήματα: του υπερανδρογονισμό (κλινικός ή βιοχημικός), της χρόνιας ανωορρηξίας και των πολυκυστικών ωοθηκών. (Diamanti-Kandarakis E.; Dunaif A., 2012)

Ωστόσο πολλοί ειδικοί στον τομέα αμφισβήτησαν αυτή τη θέση και το 2009 η Εταιρεία Περίσσειας Ανδρογόνων και ΣΠΩ (AE-PCOS-Androgen Excess & PCOS Society) δημιούργησε Ειδική Ομάδα για να εξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και να προτείνει ένα τεκμηριωμένο ορισμό. Ο νέος ορισμός τόνισε ότι το ΣΠΩ είναι κυρίως μια υπερανδρογονική διαταραχή και ως εκ τούτου ο υπερανδρογονισμός αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση του συνδρόμου. Το δεύτερο κριτήριο που απαιτείται σύμφωνα με την AE-

PCOS είναι είτε η ανωορρηξία είτε η μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών (Πιν. 2). (Tsikouras P. et al., 2015)

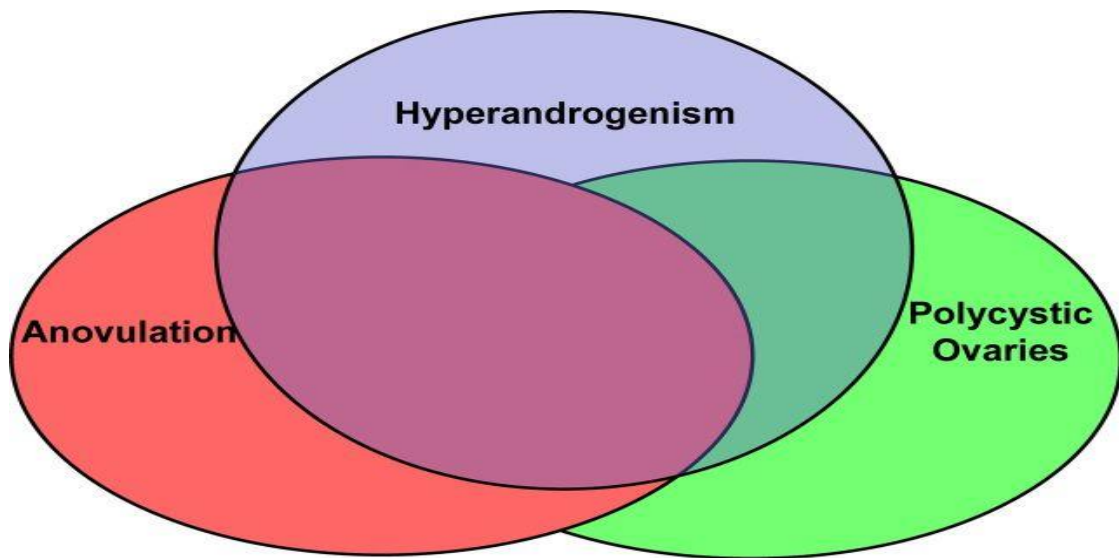
Πίνακας 2: Διαγνωστικά Κριτήρια του ΣΠΩ στους Ενήλικες^a (Tehrani F.R.; Amiri M., 2019)

Διαγνωστικά Κριτήρια
Κριτήρια NIH (1990)^b Ωορρηκτική δυσλειτουργία Κλινικός υπερανδρογονισμός και/ή υπερανδρογοναιμία
Κριτήρια του Rotterdam ESHRE/ASRM 2003^c Ολίγο-ωορρηξία ή ανωορρηξία Κλινικά και/ή βιοχημικά συμπτώματα υπερανδρογονισμού Πολυκυστικές ωοθήκες στο υπερηχογράφημα
Κριτήρια AES 2006^b Υπερανδρογονισμός: Υπερτρίχωση και/ή υπερανδρογοναιμία Ωοθηκική δυσλειτουργία: ολίγο-ανωορρηξία και/ή πολυκυστικές ωοθήκες
^a Σημείωση: Για όλα τα διαγνωστικά κριτήρια, το ΣΠΩ διαγιγνώσκεται μετά τον αποκλεισμό άλλων διαταραχών, όπως η μη κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων, όγκους που εκκρίνουν ανδρογόνα, υπερπρολακτιναιμία, διαταραχές του θυροειδούς.
^b Απαιτούνται και τα δύο κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΠΩ.
^c Απαιτούνται τουλάχιστον δύο κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΠΩ.

Το αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι, ανεξάρτητα από τον ορισμό που εφαρμόζεται, το ΣΠΩ είναι μια διάγνωση αποκλεισμού, δεδομένου ότι οι άλλοι ανδρογονικοί φορείς πρέπει να αποκλειστούν προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου. (Christakou C.; Diamanti-Kandarakis E., 2014, Tsikouras P. et al., 2015, Sirmans S.M.; Pate K. A, 2014)

Αν και τα κριτήρια του Ρότερνταμ είναι αμφιλεγόμενα εξακολουθούν να είναι τα πιο ευρέως αποδεκτά κριτήρια από διαφορετικές κατευθυντήριες γραμμές και χρησιμοποιούνται από πολλούς μαιευτήρες, γυναικολόγους καθώς και από άλλους ειδικούς (Wang R.; Moi B.W.J., 2017). Τα κριτήρια αυτά θεωρούν ότι κανένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του ΣΠΩ δεν είναι υποχρεωτικά για τη διάγνωση του, δεδομένου ότι τοποθετούν την πολυκυστική μορφολογία, τη χρόνια ανωορρηξία και τον υπερανδρογονισμό ως ισοδύναμα διαγνωστικά κριτήρια (Εικ. 16). Με αυτή την ισοδυναμία, τα κριτήρια του Ρότερνταμ υποδηλώνουν ότι το ΣΠΩ μπορεί να εκδηλωθεί ως φάσμα συμπτωμάτων και μπορεί να διαγνωστεί απουσία περίσσειας ανδρογόνου. (Tsikouras P. et al., 2015)

Ωστόσο, ανεξάρτητα από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται, είναι σαφές ότι το PCOS αποτελεί μείζονα ανησυχία για τον κλινικό ιατρό και ένα κοινό πρόβλημα υγείας για τις νέες, κατά τα άλλα υγιείς γυναίκες. (Christakou C.; Diamanti-Kandarakis E., 2014)



Εικόνα 15

Τα κριτήρια του Ρότερνταμ: Χαρακτηριστικά του ΣΠΩ. Τα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΠΩ περιλαμβάνουν δύο ή περισσότερα από αυτά τα χαρακτηριστικά: υπερανδρογονισμό (μπλε κύκλος), ανωορρηξία (ροζ κύκλος) και πολυκυστικές ωοθήκες (πράσινος κύκλος), έχοντας ως απόρροια τη δημιουργία αρκετών φαινοτύπων στο ΣΠΩ ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται. (Diamanti-Kandarakis E; Dunaif A., 2012)

3.1.1. Υπερανδρογονισμός

3.1.1.1. Κλινικός υπερανδρογονισμός

Ο υπερανδρογονισμός έχει κλινικές και βιοχημικές εκδηλώσεις και αν και ανιχνεύεται περίπου στο 60-80% των περιπτώσεων με ΣΠΩ είναι δύσκολο να διαγνωστεί. (Balen A.H et al, 2016) Τα κλινικά και /ή τα βιοχημικά συμπτώματα του στο ΣΠΩ προκύπτουν από την αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση των ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Ο κλινικός υπερανδρογονισμός περιλαμβάνει την υπερτρίχωση κυρίως, την ακμή και την αλωπεκία αρσενικού τύπου (Teede H. et al, 2010) που οφείλονται σε διέγερση των ανδρογόνων στις τριχοσμηγματογόνες μονάδες. (Balen A.H et al, 2016) Άλλα χαρακτηριστικά του υπερανδρογονισμού περιλαμβάνουν την αρρενοποίηση, η οποία εάν παρουσιάζεται με κλειτοριδομεγαλία και ταχεία έναρξη, απαιτεί αποκλεισμό των άλλων αιτιών, συμπεριλαμβανομένων των όγκων των επινεφριδίων ή ωοθηκών που εκκρίνουν ανδρογόνα. (Teede H. et al, 2010)

Συνολικά πρέπει να αξιολογηθούν οι δερματολογικές εκδηλώσεις του ΣΠΩ, λαμβάνοντας υπόψη ότι ποικίλλουν ευρέως μεταξύ διαφορετικών εθνικών ομάδων και συσχετίζονται ελάχιστα με το βιοχημικό υπερανδρογονισμό. (Balen A.H et al, 2016) Πρέπει να γί-

νει ένα πλήρες ιστορικό και φυσική εξέταση για τα συμπτώματα και τα σημεία του κλινικού υπερανδρογονισμού, όπου στους εφήβους περιλαμβάνει σοβαρή ακμή και υπερτρίχωση. Αυτή ήταν η πρώτη ισχυρή συναινετική σύσταση διότι δεν υπήρχε διαθέσιμη τεκμηριωμένη σύσταση σχετικά με τον κλινικό υπερανδρογονισμό. Αυτή η σύσταση βασίστηκε στο γεγονός ότι η ήπια σμηγματογόνος ακμή είναι συχνή στις έφηβες κοπέλες, αλλά η μέτρια ή σοβαρή φλεγμονώδης ακμή κατά τα χρόνια της εμμηναρχής δεν είναι συχνή και είναι περισσότερο πιθανό να σχετίζεται με τον κλινικό υπερανδρογονισμό. (Pena A. S. et al, 2020)

3.1.1.2. Βιοχημικός υπερανδρογονισμός

Ο βιοχημικός υπερανδρογονισμός εμφανίζεται στις περισσότερες ασθενείς με ΣΠΩ. (Teede H. et al, 2010) Επομένως, η τεκμηρίωση του απαιτεί αξιόπιστες δοκιμασίες με καλά καθορισμένα φυσιολογικά εύρη. Ωστόσο, η ακριβής διάγνωση του περιορίζεται από την έλλειψη μεθόδων για ακριβή μέτρηση (Rosenfield R.L., 2015) λόγω της χαμηλής ακρίβειας και αναπαραγωγιμότητας των δοκιμασιών. (Teede H. et al, 2010)

Οι δοκιμασίες τεστοστερόνης έχουν ρυθμιστεί για χρήση στους άνδρες και για αυτό δεν υπάρχει ακρίβεια στα χαμηλότερα επίπεδα ανδρογόνων που παρατηρούνται στις γυναίκες. Η μέτρηση της κατάστασης των ανδρογόνων στο ΣΠΩ περιλαμβάνει τον υπολογισμό της βιοδιαθέσιμης και της ελεύθερης τεστοστερόνης. Ο δείκτης του ελεύθερου ανδρογόνου μπορεί να υπολογιστεί επίσης χρησιμοποιώντας επίπεδα ολικής τεστοστερόνης και SHBG, η οποία μπορεί να είναι χρήσιμη ως μεταβολικός δείκτης ως υποκατάστατο της αντίστασης της ινσουλίνης. (Balen A.H et al, 2016)

Σημαντικά πρακτικά σημεία περιλαμβάνουν την αποφυγή αξιολόγησης του βιοχημικού υπερανδρογονισμού σε γυναίκες με ορμονική αντισύλληψη. Απαιτείται προσεκτική ερμηνεία των επιπέδων των ανδρογόνων λαμβάνοντας υπόψη το εύρος αναφοράς που χρησιμοποιείται στο εργαστήριο και τις φυσιολογικές τιμές που προέρχονται από έναν υγιή πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένου ηλικία και συγκεκριμένα στάδια εφηβείας. Επιπλέον οι κατευθυντήριες γραμμές επισημάνουν ότι όταν ο κλινικός υπερανδρογονισμός δεν ανιχνεύεται, ο βιοχημικός υπερανδρογονισμός πρέπει να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας κατάλληλους προσδιορισμούς υψηλής ποιότητας. (Pena A. S. et al, 2020)

Η διάγνωση του βιοχημικού υπερανδρογονισμού στις ασθενείς με ΣΠΩ μικρής ηλικίας, ιδιαίτερα στην εφηβεία, απαιτεί αξιόπιστες δοκιμές με καλά καθορισμένες φυσιολογικές τιμές. Οι αλλαγές στην εφηβεία μπορούν να συγχέουν τα διαγνωστικά κριτήρια της υπερανδρογοναιμίας σε έφηβες. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι λίγο μετά την εμμηνόρροια, τα επίπεδα της τεστοστερόνης αυξάνονται κατά την εφηβεία για να φτάσουν

στο μέγιστο όριο που προσεγγίζει τα επίπεδα των ενηλίκων. Αυτό τα καθιστά σημαντικό δείκτη των ανδρογόνων για τη διάγνωση της υπερανδρογοναιμίας. (Tehrani F.R. ; Amiri M., 2019)

3.1.2. Ολιγομηνόρροια

Η δυσλειτουργία των ωοθηκών εκδηλώνεται συνήθως ως ολιγομηνόρροια/ αμηνόρροια που προκύπτει από χρόνια ολιγό-ωορρηξία/ ανωορρηξία. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΠΩ εμφανίζουν δυσλειτουργία των ωοθηκών, όπου το 70 έως το 80% των γυναικών με ΣΠΩ να παρουσιάζει ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια. Στις γυναίκες με ολιγομηνόρροια, το 80 με 90% θα διαγνωστεί με ΣΠΩ, ενώ με αμηνόρροια μόνο το 40% . Η ολιγομηνόρροια εμφανίζεται συνήθως στην εφηβεία, ενώ η εμφάνιση της αργότερα συχνά συνδέεται με την αύξηση του βάρους. (Teede H. et al, 2010)

Έχει παρατηρηθεί ότι σχεδόν τα τρία τέταρτα των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με ΣΠΩ έχουν ακανόνιστη εμμηνόρροια. (Rao P.; Bhide P., 2020) Αυτό σημαίνει ότι οι ανωμαλίες της περιόδου συχνά ξεκινούν μετά την εμμηναρχή και μειώνονται όταν η ασθενής πλησιάζει την εμμηνόπαυση. Αυτό συσχετίστηκε με την μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων με την αύξηση της ηλικίας σε γυναίκες με ΣΠΩ. Κατά την αξιολόγηση της διάρκειας του εμμηνορροϊκού κύκλου, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ολιγο-ωορρηξία είναι αρκετά συχνή στα έφηβα κορίτσια, ειδικά τον πρώτο χρόνο μετά την εμμηνόρροια (De Leo V. et al, 2016) καθιστώντας δύσκολη τη διάγνωση του ΣΠΩ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. (Agarona S.e. et al, 2014)

Η ρύθμιση των φυσιολογικών κύκλων στην εφηβεία μπορεί να είναι μια αργή διαδικασία, η οποία μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να διαρκέσει έως και 3 χρόνια μετά την πρώτη περίοδο. (De Leo V. et al, 2016) Οι τακτικοί κύκλοι (21-45 ημερών) ρυθμίζονται στο τρίτο χρόνο μετά την εμμηνόρροια στο περίπου το 95% των κοριτσιών, αλλά οι κύκλοι μπορεί να παραμείνουν ακανόνιστοι μέχρι το πέμπτο χρόνο (Πιν. 3). (Witchel S.F. et al, 2015) Για αυτό είναι σημαντικό να καθίσταται ιδιαίτερη προσοχή στη διάγνωση και τη θεραπεία του ΣΠΩ στα κορίτσια στην εφηβεία. (De Leo V. et al, 2016)

Η έλλειψη σαφούς ορισμού του ΣΠΩ, έχει προκαλέσει έντονες διαμάχες στον καθορισμό των ακανόνιστων κύκλων κατά την μετάβαση στην εφηβεία. Οι διεθνείς τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές της ESHRE, σχετικά με τους ακανόνιστους κύκλους στις έφηβες, βασίζονται στην ομόφωνη γνώμη των παιδιάτρων. Αυτή η ομοφωνία συνιστά ότι εάν ένα κορίτσι έχει ακανόνιστους περιόδους και μετά από 3 χρόνια εμμηνόρροιας, θα πρέπει να αξιολογηθεί για ΣΠΩ. (Rao P.; Bhide P., 2020). Για τον λόγο αυτό, η διάγνωση του

ΣΠΩ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα δεν πρέπει να γίνεται μόνο με βάση την ακανόνιστη έμμηνη ρύση. Ορισμένοι επιστήμονες προτείνουν ότι η μέτρηση προγεστερόνης είναι ο πιο ειδικός τρόπος για την αξιολόγηση της ωορρηξίας, ωστόσο αυτό συνήθως δεν είναι πρακτικό στο κλινικό κομμάτι. (Agarona S.e. et al, 2014)

Πίνακας 3: Προσδιορισμός των ακανόνιστων εμμηνορροϊκών κύκλων στις έφηβες σύμφωνα με τον χρόνο μετά την εμμηναρχή (Pena A. S. et al, 2020)

Χρόνος μετά την εμμηναρχή	Προσδιορισμός των ακανόνιστων εμμηνορροϊκών κύκλων
Λιγότερο από 1 χρόνο	Οι ακανόνιστοι εμμηνορροϊκοί κύκλοι είναι φυσιολογικοί λόγω των αλλαγών στην εφηβική ηλικία.
>1 έως < 3 χρόνια	<21 ή >45 μέρες
> 3 χρόνια	<21 ή >35 ή <8 κύκλοι το χρόνο
Περισσότερο από 1 χρόνο	> 90 μέρες για κάθε κύκλο Πρωτοπαθής αμηνόρροια από την ηλικία των 15 χρονών ή >3 χρόνια μετά την θηλαρχή (διόγκωση των μαστών)

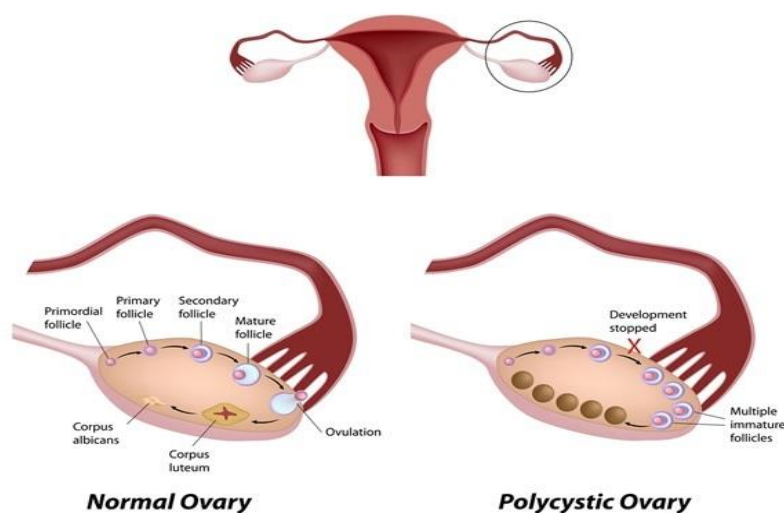
Τα επίπεδα της προγεστερόνης στον ορό μπορούν να μετρηθούν με ραδιοανοσοδοκιμασία στη μέση ωχρινική φάση για να επιβεβαιωθεί η ωορρηξία. Στις γυναίκες με ακανόνιστους κύκλους, η δοκιμασία μπορεί να μετρηθεί αργότερα στον κύκλο με τη διάρκεια του κύκλου. Η δοκιμασία μπορεί να χρειαστεί να μετρηθεί κάθε 7 ημέρες έως ότου αρχίσει η εμμηνόρροια. Εάν οι εμμηνορροϊκοί κύκλοι είναι πολύ ακανόνιστοι, η μέτρηση της προγεστερόνης στον ορό είναι μάταιη καθώς η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά χαρακτηριστικά και ενδείκνυται θεραπεία πρόκλησης της ωορρηξίας. (Rao P.; Bhide P., 2020)

3.1.3. Πολυκυστικές ωοθήκες

Το ΣΠΩ ονομάστηκε με βάση την παθολογική εικόνα των ωοθηκών σε γυναίκες με ακανόνιστες έμμηνες ρύσεις και υπερανδρογονισμό. Έτσι το όνομα του αναφέρεται στη μορφολογία των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOM-Polycystic Ovary Morphology) ως χαρακτηριστικό γνώρισμα της διαταραχής (Εικ. 17). (Alsamarai S. et al, 2009) Κλινικά, ορίστηκε αρχικά ως PCOM από την παρουσία 10 ή περισσότερων ωοθυλακίων διαμέτρου 2-9mm, διατεταγμένα περιφερειακά γύρω από ένα πυκνό πυρήνα στρώματος ή διάσπαρτα σε ένα αυξημένο ποσό στρώματος. Το 2004, τα κριτήρια Ρότερνταμ για το ΣΠΩ επικαιροποίησαν τον ορισμό των πολυκυστικών ωοθηκών ως παρουσία 12 ή περισσότερων ωοθυλακίων σε κάθε ωοθήκη

διαμέτρου 2-9mm και /ή αυξημένου όγκου των ωθηκών (>10ml) σε τουλάχιστον μια ωθήκη. (Dumesic D.A. et al, 2015)

Η εκτίμηση της μορφολογίας των ωθηκών είναι πιο ακριβής όταν γίνεται με υπερηχογράφημα. Οι νέες συσκευές υπερήχων επιτρέπουν τη διάγνωση του PCOM σε ασθενείς που έχουν τουλάχιστον 25 μικρά ωθυλάκια (από 2-9mm) σε ολόκληρη την ωθήκη. Το μέγεθος των ωθηκών στα 10ml παραμένει το φυσιολογικό όριο. Για τον λόγο αυτό η AE-PCOS Society έχει επανεξετάσει τα τρέχοντα δεδομένα και έχει δημοσιεύσει ενημερωμένες οδηγίες για τη διάγνωση των PCOM, αυξάνοντας τον αριθμό των ωθυλακίων στα 25 ενώ το μέγεθος των ωθηκών παραμένει ως έχει. (Leon L.I.R; Margin J.V., 2020). Αυτός ο υπερβολικός αριθμός των ωθυλακίων σχετίζεται με την ωθυλακιογένεση που πιστεύεται ότι οφείλονται στον υπερανδρογονισμό και την υπερινσουλιναμία εντός της ωθήκης. Πρέπει να αναφερθεί ότι τα περισσότερα από αυτά τα ωάρια δεν είναι ώριμα, γεγονός που οδηγεί στη μείωση των ποσοστών της εγκυμοσύνης και αύξηση των αμβλώσεων. Η ποιότητα των ωαρίων καθορίζεται από παράγοντες όπως η ικανότητα να υποβληθεί μειωτική ωρίμανση, γονιμοποίηση, σωστή εμβρυική ανάπτυξη και επιτυχημένη εγκυμοσύνη. Αυτές οι ιδιότητες επιτυγχάνουν την πλήρη ανάπτυξη των ωθυλακίων από την αλληλεπίδραση των κυττάρων της θήκης και τα κοκκώδη κύτταρα. (Nikbakht R. et al, 2021)



Εικόνα 16

Πολυκυστικές Ωοθήκες

([https://www.news-medical.net/health/Polycystic-Ovary-Syndrome-\(PCOS\)-Irregular-Function-of-Ovaries.aspx](https://www.news-medical.net/health/Polycystic-Ovary-Syndrome-(PCOS)-Irregular-Function-of-Ovaries.aspx))

Η PCOM μπορεί να αποτελεί δείκτη του ΣΠΩ ή μπορεί να είναι φυσιολογική στις νεαρές γυναίκες. Μια μελέτη έδειξε υψηλότερο επιπολασμό της στις πολύ νεαρές ηλικίες χωρίς ακανόνιστη έμμηνη ρύση και υπερανδρογονισμό. Μια μικρή μελέτη υγείων εφήβων, ηλικίας 2 έως 4 ετών μετά την εμμηνарχή, έδειξε ότι η PCOM είναι συχνή και δεν σχετίζεται με την αναπαραγωγική δυσλειτουργία. (Pena A. S. et al, 2020) Αυτό καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση της μορφολογίας των ωθηκών σε έφηβη κοπέλα, επειδή η αυξημένη διέγερση γοναδοτροπίνης οδηγεί σε αυξημένο όγκο των ωθηκών και ανάπτυξη των ωθυλακίων, προκαλώντας την εμφάνιση πολυωθυλακικών ωθηκών στις έφηβες. Η PCOM είναι ένα ασυνεπές εύρημα στα έφηβα κορίτσια και δεν σχετίζεται με την ανωορρηξία ή τις μεταβολικές ανωμαλίες. Ως εκ τούτου, οι υπέρηχοι των ωθηκών δεν είναι απαραίτητοι στις έφηβες κοπέλες. (Witchel S.F. et al, 2019)

Επιπλέον, οι πολυκυστικές ωθήκες βρίσκονται σε σημαντικό ποσοστό στις αναπαραγωγικά υγιείς έφηβες και γυναίκες. Συγκεκριμένα, το 40-50% των νεαρών κοριτσιών εμφανίζουν PCOM, η οποία υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου αλλά εξακολουθεί να υφίσταται στο 20% των ενήλικων γυναικών καθ' όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου. Συνεπώς, ο χαρακτηρισμός των πολυκυστικών ωθηκών με υπέρηχο είναι μια υποκειμενική διαδικασία που απαιτεί λεπτομερή αναφορά από έμπειρο άτομο όπου θα καταγράψει τον αριθμό και την κατανομή των ωθυλακίων καθώς και τον όγκο των ωθηκών. Ακόμη και όταν πληρείται αυτή η προϋπόθεση, η PCOM δεν επαρκεί για τη διάγνωση του ΣΠΩ. (Christakou C.; Diamanti-Kandarakis E., 2014) Παράλληλα, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η μέτρηση της AMH μπορεί να είναι χρήσιμη όταν δεν υπάρχει ακριβές υπερηχογράφημα των ωθηκών. (Leon L.I.R ; Mayrin J.V., 2020).

Αντίστοιχα, τα κριτήρια για τον προσδιορισμό της PCOM δεν λαμβάνουν υπόψη τις αλλαγές που συμβαίνουν κατά την γήρανση. Στις φυσιολογικές γυναίκες με ωορρηξία, ο όγκος των ωθηκών μειώνεται σταδιακά ξεκινώντας από την ηλικία των 40 ετών. Ο αριθμός των ωθυλακίων επίσης μειώνεται με την ηλικία και σχετίζεται με τη μείωση του όγκου των ωθηκών. (Alsamarai S. et al, 2009) Μολονότι, η PCOM εκτιμάται στο ποσοστό των 33% των υγείων γυναικών με φυσιολογικούς κύκλους και χωρίς ΣΠΩ (Nikbakht R. et al, 2021) κάποιες μελέτες δείχνουν ότι οι ωθήκες των γυναικών με φυσιολογική έμμηνη ρύση ενδέχεται να μην πληρούν πλέον τα κριτήρια της PCOM μετά την ηλικία των 40. Συνολικά, η μείωση του αριθμού των ωθυλακίων και του όγκου των ωθηκών κατά την γήρανση σε γυναίκες με φυσιολογικούς κύκλους υποδηλώνουν ότι παρόμοιες αλλαγές μπορεί να συμβούν στις ωθήκες των γυναικών με ΣΠΩ.

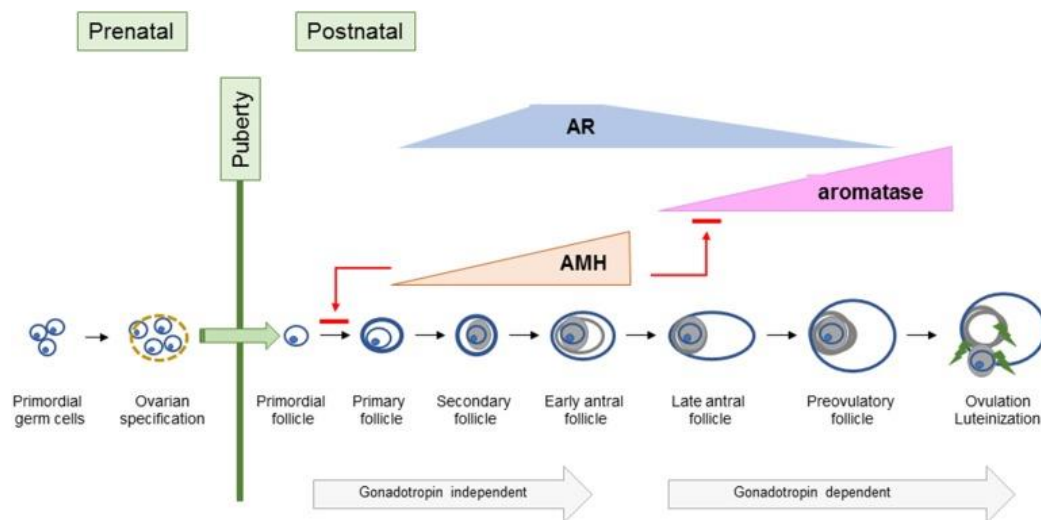
Η χρήση της PCOM σε μεγαλύτερες ηλικίες μπορεί να γίνει σημαντική κατά τον προσδιορισμό της προσβεβλημένης κατάστασης μιας μητέρας ή γιαγιάς για γενετικές μελέτες του ΣΠΩ και τον προσδιορισμό του κινδύνου για αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη και καρδιαγγειακές παθήσεις σε μη διαγνωσμένη ηλικιωμένη γυναίκα. (Alsamarai S. et al, 2009)

3.2. Anti-Mullerian hormone (AMH)

Η AMH (Αντιμυλλέριος ορμόνη) είναι μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη (De Leo V. et al, 2016) και μέλος της υπερ-οικογένειας πρωτεϊνών του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού βήτα (TFG-β-Transforming Growth Factor beta), όπως επίσης ένας σημαντικός ενδοουθλακικός ρυθμιστής της ανάπτυξης των ωοθυλακίων και της δράση της FSH. (Rosenfield R.L.; Ehrmann D.A., 2016)

Η AMH παράγεται από τα κοκκίωδη κύτταρα στις ωοθήκες των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. (De Leo V. et al, 2016; Rocha A.L. et al, 2019) Ελέγχει τον σχηματισμό των πρωτογενών ωοθυλακίων και την πρόσληψη των ωοθυλακίων από την FSH. Όσο τα ωοθυλάκια μεγαλώνουν, τα επίπεδα της ενδοωοθυλακικής AMH αυξάνονται επαρκώς για να αναστέλλουν τόσο την πρόσληψη των πρωτογενών ωοθυλακίων στο αρχικό τους στάδιο όσο και τη διέγερση της δραστηριότητας της αρωματάσης της FSH. Λόγω ότι η οιστραδιόλη αναστέλλει την παραγωγή της AMH, υπάρχει ένας ενδοωοθυλακικός φαύλος κύκλος αρνητικών αλληλεπιδράσεων που περιορίζουν την έκφραση της AMH στα ωοθυλάκια με διάμετρο έως περίπου 8mm. Έτσι η AMH φαίνεται να δρα ως φύλακας των ωοθυλακίων, διασφαλίζοντας ότι κάθε μικρό ωοθυλάκιο να παράγει λίγη οιστραδιόλη πριν από την επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου, το οποίο επιτρέπει έναν άμεσο διάλογο ωοθηκών-υπόφυσης που ρυθμίζει την ανάπτυξη του επιλεγμένου ωοθυλακίου να υποβληθεί σε ωορρηξία. (Rosenfield R.L.; Ehrmann D.A., 2016) Ως εκ τούτου, παίζει σημαντικό ρόλο στην ωοθυλακιογένεση (Εικ. 18). (De Leo V. et al, 2016)

Η έκφρασή της ξεκινά περίπου την 25^η εβδομάδα της κύησης και συνεχίζεται μέχρι την εμμηνόπαυση. (Mohammad M.J.; Seghinsara A.M., 2017) Η σταδιακή αύξηση των επιπέδων AMH παρατηρείται στα κορίτσια από την πρώτη μέρα της ζωής τους, όπου τα μέγιστα επίπεδα της να παρατηρούνται στις γυναίκες σε ηλικία 25 ετών περίπου και μειώνονται σταδιακά έως ότου φτάσουν τιμές κάτω από τα ανιχνεύσιμα όρια στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μια ενήλικη γυναίκα ο ρόλος της συνίσταται στη ρύθμιση της ωοθυλακιογένεσης κυρίως στον μηχανισμό αναστολής της στρατολόγησης των ωοθυλακίων και της μείωσης της ευαισθησίας των μικρών ωοθυλακίων στη δραστηριότητα της FSH ορμόνης. (Kruszyńska A.; Słowińska-Szrednicka J., 2017)



Εικόνα 17

Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια των διαφορετικών σταδίων ανάπτυξης τους. (Witchel S.F. et al, 2019)

Οι συγκεντρώσεις της AMH σχετίζονται με το βαθμό δυσλειτουργίας της ωορρηξίας. Η συγκέντρωση της στο ωοθυλακικό υγρό στις γυναίκες με ανωορρηκτικό ΣΠΩ έχει βρεθεί να είναι πέντε φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις ωορρηκτικές γυναίκες.

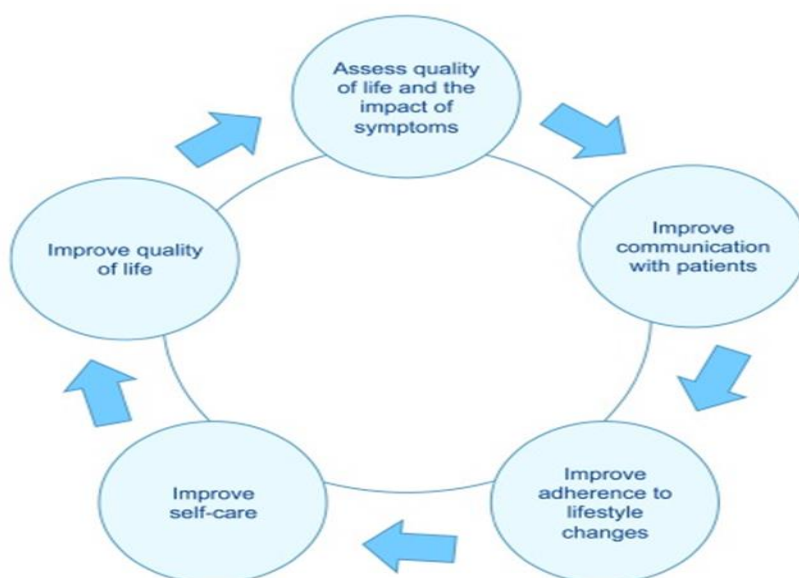
Παράγοντες που σχετίζονται στενά με την παθοφυσιολογία του ΣΠΩ, όπως η αυξημένη LH, τα επίπεδα ανδρογόνων και η αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να εμπλακούν στην προσβολή της AMH. Τα ανδρογόνα συμβάλλουν στη διέγερση των πρώιμων σταδίων της ωοθυλακικής ανάπτυξης και μπορούν να συμβάλλουν στην αύξηση της παραγωγής AMH. Οι συγκεντρώσεις της σχετίζονται με τη σοβαρότητα των εκδηλώσεων του ΣΠΩ, συμπεριλαμβανομένων της oligo/αμηνόρροια, του υπερανδρογονισμού και της μορφολογίας των πολυκυστικών ωοθηκών, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η AMH δεν είναι μόνο ένας βιοδείκτης του συνδρόμου, αλλά συμβάλλει επίσης στην παθογένεση του ΣΠΩ. (Filirrou P; Homburg R., 2017)

Κεφάλαιο 4. Θεραπευτική αντιμετώπιση

4.1. Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής

Τα κλινικά συμπτώματα του ΣΠΩ έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη ποιότητα ζωής των γυναικών και επηρεάζουν αρνητικά την διάθεση και την ψυχική τους υγεία (Teede H. et al, 2010). Επομένως, λόγω της μεγάλης δαπάνης στις θεραπείες των συμπτωμάτων του ΣΠΩ έχει προταθεί η προαγωγή υγιών συμπεριφορών τρόπου ζωής για όλες τις γυναίκες με ΣΠΩ ανεξάρτητα από την εμφάνιση ή όχι συμπτωμάτων ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι αλλαγές αυτές συμπεριλαμβάνουν ένα συνδυασμό τροποποιήσεων στην διατροφική συμπεριφορά μόνη της ή/ και με αυξημένη σωματική δραστηριότητα και διάφορες προσαρμογές για την διατήρηση του βάρους, ενσωματώνοντας παράλληλα γενικές αρχές υγιεινής διατροφής και προσαρμόζοντας τις στις ατομικές ανάγκες και προτιμήσεις του ασθενούς. (Blackshaw L.C.D. et al, 2019)

Οι παρεμβάσεις αυτές, αν και μικρές μπορούν να βελτιώσουν τα συμπτώματα του ΣΠΩ (Εικ. 19). (Deeks A. et al, 2010; Dos Santos I.K. et al, 2020) Η απώλεια έως και 7% του σωματικού βάρους είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση πολλών συμπτωμάτων του ΣΠΩ, (Witchel S.A et al, 2019) όπως τα επίπεδα των ανδρογόνων, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ανωρορρηξία, την ακανόνιστη έμμηνη ρύση, (Barthelmess E.K.; Naz R.K., 2015) το κοιλιακό λίπος και τα χαρακτηριστικά των λιπιδίων, τον υπερανδρογονισμό, την γονιμότητα, τους παράγοντες κινδύνου για ΣΔΤ2 και τις καρδιαγγειακές παθήσεις σε υπέρβαρες γυναίκες με ΣΠΩ. (Lim S.S. et al, 2019)



Εικόνα 18

Στόχοι της αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε γυναίκες με ΣΠΩ (Rocha A.L. et al, 2019)

Παρά τη βελτίωση αυτή, τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι πάντα μακροπρόθεσμα. (Barthelmess E.K.; Naz R.K. 2015) Για τον λόγο αυτό, όταν οι προσπάθειες για απώλεια βάρους για περισσότερο από 1 χρόνο αποτυγχάνουν, στις ασθενείς με ΔΜΣ άνω των 40kg/m² ή ΔΜΣ πάνω από 35kg/m² και παρουσία συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως το ΣΠΩ, προτείνεται να ληφθεί υπόψη η βαριατρική χειρουργική. (Balen A.H. et al, 2016) Ωστόσο, στις γυναίκες με ΣΠΩ που μένουν έγκυες μετά από βαριατρική χειρουργική, η εγκυμοσύνη τους θεωρείται υψηλού κινδύνου και χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση της εμβρυικής ανάπτυξης. Η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε περιόδους ταχείας απώλειας βάρους και οι ασθενείς θα πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για τουλάχιστον 6 με 12 μήνες μετά την βαριατρική χειρουργική επέμβαση. (Balen A.H. et al, 2016)

Η επίτευξη των αλλαγών στη διατροφή και τη σωματική άσκηση απαιτούν την ύπαρξη κινήτρου και αυτό-αποτελεσματικότητας. (Deeks A. et al, 2010) Όσον αφορά τις έφηβες, οι παρεμβάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν επίσης την οικογένεια, καθώς η συμμετοχή των γονέων επηρεάζουν τα αποτελέσματα των εφήβων. Η τήρηση των παρεμβάσεων μπορούν να βελτιωθούν με την διαχείριση ψυχολογικών παραγόντων όπως το άγχος, οι ανησυχίες για την εικόνα του σώματος και η διατροφική διαταραχή, τα οποία είναι κοινά στους εφήβους. (Witchel S.A et al, 2019) Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι οι παρεμβάσεις στην πρόληψη χρόνιων παθήσεων έχουν αποδειχθεί οικονομικά αποδοτικές, λόγω μείωσης των σχετικών μη επεμβατικών ιατρικών περιθάλψεων. Ωστόσο, η ελλιπής ενημέρωση σχετικά με την διαχείριση του τρόπου ζωής και η μη επικοινωνία ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας έχει ως αποτέλεσμα στην καθυστέρηση της διάγνωσης και θεραπείας. (Blackshaw L.C.D. et al, 2019)

4.2. Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση που εφαρμόζεται στις γυναίκες με ΣΠΩ εξαρτάται από τα συμπτώματα που εμφανίζουν αλλά και από τι στόχους θέτουν οι ίδιες οι γυναίκες. Στις γυναίκες εκείνες που επιθυμούν ρύθμιση των εμμηνορροϊκών κύκλων και των δερματολογικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον υπερανδρογονισμό, όπως η υπερτρίχωση και η ακμή, συνιστάται η χορήγηση αντισυλληπτικών χαπιών. Αντίθετα, στις γυναίκες με ΣΠΩ που επιθυμούν να ακολουθήσουν θεραπεία για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας με τελικό στόχο την επίτευξη εγκυμοσύνης, συνιστάται θεραπεία πρόκλησης ωορρηξίας. Υπάρχουν τρεις θεραπευτικές γραμμές που ακολουθούνται για την πρόκληση ωορρηξίας στις γυναίκες

με ΣΠΩ, οι οποίες καταγράφονται παρακάτω με την χρονολογική σειρά με την οποία πρέπει να εφαρμόζονται.

4.2.1. Αντισυλληπτικά χάπια- OCP

Τα OCP, ανήκουν στα φάρμακα που χορηγούνται στις έφηβες που έχουν διαγνωστεί με ΣΠΩ ή που θεωρούνται ότι νοσούν με ΣΠΩ αλλά δεν είναι διαγνωσμένες. (Pena A.S. et al, 2020) Επίσης, έχουν προταθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής, εδώ και δεκαετίες, για τον υπερανδρογονισμό και τις ανωμαλίες του εμμηνορροϊκού κύκλου σε γυναίκες με ΣΠΩ. (Hayek S.E. et al, 2016)

Ο συνδυασμός (Combination) οιστρογόνων και προγεστερόνης στα OCP (Teede H. et al, 2010; Goodman N.F. et al, 2015) δρα καταστέλλοντας τον άξονα του υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών με αποτέλεσμα να μειώνει τις εκκρίσεις της LH. Επίσης, αυξάνει την SHBG, μειώνει τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης (Hayek S.E. et al, 2016) και την παραγωγή των ανδρογόνων από την ωοθήκη. (Barthelmess E.K, Naz R.J, 2015). Η τυπική δόση των OCP κυμαίνεται από 20 έως 35 mg/ημέρα (Goodman N.F. et al, 2015) με διάρκεια έως 6 μήνες αγωγής για την επίτευξη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων.

Μετά το πέρας των 3 μηνών συνίσταται επανέλεγχος των ασθενών για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και η ομαλοποίηση των ανδρογονικών επιπέδων. Ο λόγος είναι ότι η καταστολή των ανδρογόνων λειτουργεί υποστηρικτικά, αλλά όχι διαγνωστικά με τα OCP και για αυτό η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί έως ότου η ασθενής θεωρηθεί γυναικολογικά ώριμη (5 έτη μετά την εμμηναρχή) ή έχει χάσει σημαντικό βάρος. Συνήθως τότε συνίσταται η διακοπή της θεραπείας για μερικούς μήνες, ώστε να καταστεί δυνατή η αποκατάσταση της καταστολής της υπόφυσης-ωοθηκών και να διαπιστωθεί ένα η εμμηνορροϊκή ανωμαλία επιμένει. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι ανωορρηκτικοί κύκλοι του ΣΠΩ οδηγούν σε σχετική υπογονιμότητα και όχι σε απόλυτη. (Buggs C., Rosenfield R.L., 2005)

Κατά την θεραπευτική αγωγή με OCP συνιστάται η χρήση προγεστερόνης με χαμηλή ανδρογονική δράση στα OCP. (Hayek S.E. et al, 2016; Daniel K.L., Ramirez M.A., 2007; Barthelmess E.K, Naz R.J, 2015) Ο λόγος είναι διότι η προγεστερόνη μειώνει τα επίπεδα της SHBG και προστατεύει το ενδομήτριο. Η χρήση των OCP μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο του καρκίνου του ενδομητρίου κατά 50-70% στις γυναίκες με ΣΠΩ. (Daniel K.L., Ramirez M.A., 2007) Τα OCP με την δράση τους αντιμετωπίζουν επίσης τα συμπτώματα που προκαλούνται από τον υπερανδρογονισμό βελτιώνοντας την ακμή και την υπερτρίχωση, συμβάλλουν στη ρύθμιση του εμμηνορροϊκού κύκλου και παρέχουν ένα μέσο για αποτελεσματική αντισύλληψη. (Hayek S.E. et al, 2016)

Παρόλο που τα OCP θεωρούνται σχετικά ασφαλή, υπάρχουν ιατρικές αντενδείξεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ, όπως ιστορικό ημικρανίας με αύρα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου για CVD, καρκίνος του μαστού, νευροπάθεια, σοβαρή κίρρωση και κακοήγη όγκοι του ήπατος. Ωστόσο, ο απόλυτος κίνδυνος αυτών των επιπλοκών στις έφηβες παραμένει πολύ χαμηλός. (Pena A.S. et al, 2020)

Παρά τις ανησυχίες για τις αρνητικές επιδράσεις του OCP στις γυναίκες με ΣΠΩ, μελέτες υποστηρίζουν ότι τα οφέλη τους υπερτερούν των κινδύνων τους. (Hayek S.E. et al, 2016)

4.2.2. Θεραπεία πρώτης γραμμής

4.2.2.1. Κιτρική κλομιφαίνη

Η κιτρική κλομιφαίνη (Clomiphene Citrate-CC), ένα μη στεροειδές παράγωγο του τριφαινυλαιθυλενίου, έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την θεραπεία της πρόκλησης ωορρηξίας στις γυναίκες με ΣΠΩ για αρκετά χρόνια (Sawant S; Bhide P, 2019). Είναι ένας εκλεκτός ρυθμιστής των υποδοχέων οιστρογόνων (Selective Estrogen Receptor Modulator- SERM), (Sawant S; Bhide P, 2019; Tanbo T. et al, 2018). Μπορεί να δράσει είτε ως αγωνιστής είτε ως ανταγωνιστής οιστρογόνου (Melo A.S. et al, 2015) και ο μηχανισμός δράσης του είναι αμφιλεγόμενος. (Bellver J. et al, 2018; Melo A.S. et al, 2015)

Η τυπική θεραπεία πρόκλησης ωορρηξίας με CC σε γυναίκες με ΣΠΩ είναι 50mg την ημέρα για 5 μέρες από την δεύτερη έως την πέμπτη μέρα του κύκλου. (Melo A.S. et al, 2015; Bellver J. et al, 2018; Tanbo T. et al, 2018). Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση μετά από δύο κύκλους (τα δύο τρίτα των ασθενών ανταποκρίνονται στη δόση αυτή στον πρώτο κύκλο) η δόση αυξάνεται (Melo A.S. et al, 2015; Sawant S; Bhide P, 2019) με μέγιστη δόση τα 150mg την ημέρα. (Bellver J. et al, 2018) Ο ρυθμός της ωορρηξίας μπορεί να φτάσει το 75 με 80% με ποσοστό σύλληψης 22% ανά κύκλο και με αθροιστικό ποσοστό εγκυμοσύνης μεταξύ 60 με 70% σε έξι κύκλους. (Melo A.S. et al, 2015; Sawant S; Bhide P, 2019) Η θεραπεία με CC πρέπει να περιορίζεται σε έξι κύκλους ωορρηξίας, (Melo A.S. et al, 2015; Sawant S; Bhide P, 2019) ενώ επιπλέον κύκλοι πρόκλησης ωορρηξίας με CC (μέγιστος αριθμός δώδεκα κύκλοι) μπορούν να αξιολογηθούν μεμονωμένα με βάση την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας και την ηλικία των γυναικών ύστερα από συζήτηση με το ζευγάρι.

Κατά την θεραπεία με CC, η ωορρηξία συμβαίνει συνήθως επτά ημέρες μετά την λήψη του τελευταίου δισκίου CC και η εγκυμοσύνη μπορεί να επιβεβαιωθεί από την μέτρηση της β χοριακής γοναδοτροπίνης (beta Human Chorionic Gonadotropin-βhCG). Το ζευ-

γάρι πρέπει να διατηρεί συχνές σεξουαλικές επαφές, συμπεριλαμβανομένης της γόνιμης περιόδου.

Όταν είναι εφικτή η χρήση της υπέρηχου, η θεραπεία με CC πρέπει να ξεκινά μετάξυ της τρίτης και πέμπτης μέρας του έμμηνου κύκλου και το ζευγάρι συνιστάται να απέχει από την σεξουαλική επαφή ως τη δέκατη ημέρα του κύκλου (όταν εκτιμηθεί με υπέρηχο η παρουσία κυρίαρχου ωοθυλακίου με μέση διάμετρο 10mm ή μεγαλύτερη). Η σεξουαλική επαφή επιτρέπεται εάν η ασθενής παρουσιάσει ανάπτυξη ενός ή δύο ωοθυλακίων. Ο στόχος της σεξουαλικής αποχής μέχρι την δέκατη ημέρα είναι για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης. (Melo A.S. et al, 2015).

Παρά τα πλεονεκτήματα της CC, το χαμηλό κόστος και η από του στόματος χορήγηση όπως και οι περιορισμοί της θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν. (Bellver J. et al, 2018) Αυτοί οι περιορισμοί περιλάμβαναν ένα σχετικά χαμηλό ποσοστό επιτυχίας, (Legro R.S et al, 2013) ένα 22% ποσοστό επιτυχίας (Legro R.S et al, 2015), πολλαπλές κυήσεις (Legro R.S et al, 2013) με ποσοστό περίπου 8% μετά την κλομιφαίνη (Bellver J. et al, 2018) και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στην όραση, του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών Ovarian Hyperstimulation Syndrome-OHSS και του πυελικού πόνου πιθανότητα λόγω του σχηματισμού ωοθηκικής κύστης). Άλλοι περιορισμοί περιλαμβάνουν τον ανταγωνισμό των οιστρογόνων στα όργανα-στόχους, όπως η πιθανή αραίωση του ενδομήτριου και η μειωμένη αποτελεσματικότητα της εμφύτευσης εμβρύου. (Legro R.S et al, 2013) Λόγω αυτών, μπορεί να υπάρξει αλλαγή στα χαρακτηριστικά της τραχηλικής βλέννας με επακόλουθη μείωση της διείσδυση του σπέρματος. (Melo A.S. et al, 2015; Bellver J. et al, 2018) Επίσης, υπάρχει μια ανησυχία για το μακρύ χρόνο ημιζωής και τις επιδράσεις των συσσωρευμένων μεταβολιτών της κλομιφαίνης στην ωορρηξία και στην εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας τερατογόνων επιδράσεων στο έμβρυο. Πολλές γυναίκες εμφανίζουν επίσης αγγειοκινητικά συμπτώματα, όπως εξάψεις, πονοκέφαλος, αλλαγές στην διάθεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Legro R.S et al, 2013), ευαισθησία στο στήθος, ζάλη και ναυτία. (Balen A.H. et al, 2016)

Ωστόσο, περίπου το 15% των γυναικών με ΣΠΩ δεν ανταποκρίνονται στη μέγιστη δόση της κλομιφαίνης και θεωρούνται ανθεκτικές σε αυτό το φάρμακο. (Bellver J. et al, 2018; Melo A.S. et al, 2015) Η «αντίσταση στην κλομιφαίνη» αναφέρεται στην αποτυχία της ωορρηξίας και όχι στην αποτυχία εγκυμοσύνης παρά την ωορρηξία, η οποία είναι γνωστή ως «αποτυχία κλομιφαίνης». Για τις γυναίκες που είναι ανθεκτικές στην κλομιφαίνη, οι επιλογές είναι η θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης, γοναδοτροπίνη ή λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση ωοθηκών. (Balen A.H. et al, 2016)

4.2.2.2. Λετροζόλη

Η λετροζόλη (Letrozole-LE) είναι ένας ισχυρός και επιλεκτικός αναστολέας της αρωματάσης (Aromatase Inhibitor-AI) τρίτης γενιάς, ο οποίος μπορεί αποτελεσματικά και πολύ επιλεκτικά να εμποδίσει την παραγωγή οιστρογόνων χωρίς να επηρεάσει άλλες στεροειδογόνες οδούς στις γυναίκες με ΣΠΩ. (Liu W. et al, 2015; Yu O. et al, 2019)

Παρόλο που η λετροζόλη χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την αντοχή και την αποτυχία της CC, (Sawant S; Bhide P, 2019) πλέον θεωρείται παράγοντας πρώτης γραμμής για την πρόκληση ωορρηξίας σε ανωορρηκτικές γυναίκες όπου δεν συντρέχουν άλλοι παράγοντες υπογονιμότητας. (Costello M. et al, 2019) Η δράση της είναι να εμποδίζει τη μετατροπή ανδρογόνων σε οιστρογόνα στα ωοθυλάκια, στους περιφερικούς ιστούς και στον εγκέφαλο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των κυκλοφορούντων και τοπικών οιστρογόνων και την αύξηση των ανδρογόνων μέσα στις ωοθήκες. Η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων αποδυναμώνει τον άξονα του υποθάλαμου-υπόφυσης-ωοθήκης (HPO) από την ανασταλτική δράση των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα την αύξηση της απελευθέρωσης της FSH που οδηγεί στην ανάπτυξη των ωοθυλάκιων. (Sawant S; Bhide P, 2019)

Η LE χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού (Hu S. et al, 2018; Liu W. et al, 2015) και βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική από τους άλλους AI. (Liu W. et al, 2015) Οι AI χορηγούνται από το στόμα αλλά λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής των 48 ωρών, υπάρχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ιστούς- στόχους των οιστρογόνων, όπως το ενδομήτριο και ο τράχηλος σε σύγκριση με τα CC. Λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής της, η LE θα πρέπει να απομακρυνθεί πλήρως από τον οργανισμό πριν από την εμφύτευση. Ορισμένοι γιατροί συνιστούν τη μέτρηση της β-hCG στο αίμα πριν από την θεραπεία με LE για τον αποκλεισμό της εγκυμοσύνης. (Franik S. et al, 2018) Τα AI χορηγούνται για 5 μέρες ξεκινώντας από την τρίτη μέρα του κύκλου και με δόση από 2,5mg έως 7,5mg την ημέρα. (Franik S. et al, 2018; Costello M. et al, 2019 Jul)

Έρευνες έχουν δείξει ότι οι AI ενισχύουν το πάχος του ενδομητρίου σε σύγκριση με τα CC και ενώ προκαλούνται πολλαπλά θυλάκια, οι πολύδυμες κυήσεις φαίνεται να είναι λιγότερες στους AI. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης (Legro R.S et al, 2013) και μεγαλύτερη πιθανότητα μιας μόνο εγκυμοσύνης. (Legro R.S et al, 2013; Sawant S; Bhide P, 2019) Η λετροζόλη παρέχει ποσοστό ωορρηξιών ανά κύκλο 70-84% με ποσοστό εγκυμοσύνης 20-27%. Ένα πρόβλημα με την συνταγογράφηση της λετροζόλης είναι ότι αντενδείκνυται στη θεραπεία των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. (Tanbo T. et al, 2018)

Πολλές ανασκοπήσεις δείχνουν ότι η LE είναι ένα ανώτερο φάρμακο από την CC στο κλινικό ποσοστό εγκυμοσύνης και ποσοστό γέννησης. Επίσης υπάρχουν στοιχεία όπου αποδεικνύουν μείωση του OHSS όταν η LE χρησιμοποιείται για πρόκληση της ωορρηξίας αντί για CC. Ωστόσο, αν και είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο και πάρα πολλά τα υποσχόμενα αποτελέσματα που έχει δείξει, σε πολλές χώρες η χρήση της είναι μη προβλεπόμενη. Έχουν προκύψει ανησυχίες σχετικά με τις τερατογόνες επιδράσεις της και τον πιθανό κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. (Sawant S; Bhide P, 2019)

4.2.2.3. Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι μια συνθετικά παραγόμενη διγουανίδη και είναι προτιμώμενη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την θεραπεία του ΔΤ2. (Balen A.H. et al, 2016) Χορηγείται από το στόμα και χρησιμοποιείται ως ένας παράγοντας ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης (insulin sensitizer) στο ΣΠΩ. Χρησιμοποιείται συνήθως σε εφήβες ηλικίας 15 έως 19 ετών παρά το γεγονός ότι είναι εκτός ένδειξης (off-label) για αυτό το σύμπτωμα. (Witchel S.F. et al, 2019)

Ο ρόλος της είναι να αναστέλλει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, μειώνει την εντερική πρόσληψη της και αυξάνει την ευαισθησία της γλυκόζης στους περιφερειακούς ιστούς. Έτσι, η μετφορμίνη συμβάλλει στην βελτίωση της πρόκλησης της ωορρηξίας στις γυναίκες με ΣΠΩ (Sawant S, Bhide P, 2019) και μειώνει την υπερινσουλιναμία και τα επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό κατά περίπου 20-25%. (McCartney C.R, Marshall J.C, 2017) Επίσης, πέρα από την βελτίωση του έμμηνου κύκλου, η μετφορμίνη βελτιώνει τα μεταβολικά συμπτώματα (Barthelmess E.K; Naz R.K, 2015) και βοηθά στη μείωση του βάρους στις γυναίκες με ΣΠΩ. (Goodman N.F et al, 2015)

Αν και χρησιμοποιείται συνήθως σε νεαρές γυναίκες και έφηβες με ΣΠΩ ως φάρμακο πρώτης γραμμής, (Tehrani F.R.; Amiri M.,2019) δεν ενδείκνυται ως παράγοντας πρώτης γραμμής για την ανωορρηκτική υπογονιμότητα. (McCartney C.R, Marshall J.C, 2017) Η δόση της κυμαίνεται από 1000mg/ημέρα (Witchel S.F. et al, 2019) έως 2500mg/ημέρα (Tehrani F.R.; Amiri M.,2019) με κύρια ανεπιθύμητη παρενέργεια την ήπια γαστρεντερική δυσφορία, η οποία βελτιώνεται με χαμηλότερη δόση ως αρχική χορήγηση. (Witchel S.F. et al, 2019)

Η μετφορμίνη έχει χρησιμοποιηθεί και σε συνδυασμούς με άλλους παράγοντες πρόκλησης ωορρηξίας στις γυναίκες με ΣΠΩ. Ο συνδυασμός μετφορμίνης με CC σε σύγκριση με την CC δείχνει υψηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης και ωορρηξίας και χαμηλότερο κίνδυνο OHSS. (Sawant S, Bhide P, 2019) Στις ασθενείς που είναι ανθεκτικές στην CC, ο συν-

δυναμικός αυτός μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά εγκυμοσύνης αλλά όχι των γεννήσεων ζώντων. (Balen A.H. et al, 2016) Στις γυναίκες με ΣΠΩ που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις γοναδοτροπινών σε συνδυασμό με μετφορμίνη και προγραμματισμένη σεξουαλική επαφή, μπορεί να διπλασιάσει τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης και των γεννήσεων ζώντων. Στις γυναίκες που θα υποβληθούν σε IVF/ICSI θεραπεία, η χορήγηση μετφορμίνης με γοναδοτροπίνες μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό εμφύτευσης, λόγω της δράσης της μετφορμίνης άμεσα στο ενδομήτριο, και να μειώσει τον κίνδυνο για OHSS και αποβολής. (Melo A.S. et al, 2015)

4.2.3. Θεραπεία δεύτερης γραμμής

4.2.3.1. Γοναδοτροπίνες

Η φαρμακολογική θεραπεία δεύτερης γραμμής της υπογονιμότητας σε ανωορρηκτικές γυναίκες με ΣΠΩ περιλαμβάνει τη χρήση γοναδοτροπινών (την ανασυνδυασμένη ορμόνη διέγερσης ωοθυλακίων-rFSH ή την ανθρώπινη μεταεμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη-HMG) σε συνδυασμό με προγραμματισμένη σεξουαλική επαφή ή με ενδομήτρια σπερματέγχυση (Intrauterine Insemination-IUI). (Melo A.S. et al, 2015) Η απομόνωση των ανθρώπινων γοναδοτροπινών από την υπόφυση και στη συνέχεια από τα ούρα των εμμηνοπαυσιακών γυναικών εισήγαγε μια νέα εποχή στη θεραπεία της ανωορρηκτικής υπογονιμότητας στη δεκαετία του εξήντα. (Sawant S; Bhide P, 2019)

Ο σκοπός αυτής της θεραπείας είναι να προκαλέσει ανάπτυξη κατά προτίμηση ενός ωοθυλακίου και όχι περισσότερο από τρία ωοθυλάκια. (Weis N.S. et al, 2019) Ωστόσο, η διέγερση της ανάπτυξης ενός μόνο κυρίαρχου ωοθυλακίου μπορεί να είναι πολύ δύσκολη και ο προσδιορισμός της απαιτούμενης δόσης έναρξης της γοναδοτροφίνης δεν είναι εύκολα εφικτός. (Balen A.H. et al, 2016) Η πολύ ισχυρή αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιέγερση και επομένως, σε αυξημένο κίνδυνο πολύδυμης κύησης και OHSS. Αντίθετα, χαμηλή αγωγή γοναδοτροπινών δεν θα οδηγήσει σε κυρίαρχο ωοθυλάκιο και συνεπώς δεν θα προκύψει ωορρηξία. (Weis N.S. et al, 2019)

Προκειμένου να αποφευχθεί η υπερδιέγερση και η πολύδυμη κύηση, τα παραδοσιακά ανοδικά κλιμακούμενα θεραπευτικά πρότυπα έχουν αντικατασταθεί είτε από χαμηλής δόσης ανοδικά κλιμακούμενα (step-up) είτε από καθοδικά κλιμακούμενα (step-down) θεραπευτικά σχήματα. Το step up πρωτόκολλο χρησιμοποιεί αρχική δόση 50-75 IU, η οποία αυξάνεται μόνο μετά από 14 ημέρες, ένα δεν υπάρχει ανταπόκριση και στη συνέχεια μόνο κατά 25-37 IU κάθε 7 μέρες.

Η προσέγγιση της step-up πρωτόκολλου μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνιους κύκλους θεραπείας, έως και 28-35 ημέρες, αλλά με το όφελος ενός χαμηλότερου κινδύνου

για πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων από ό,τι με τη συμβατική αγωγή αύξησης. Με το step-down πρωτόκολλο, η στρατολόγηση ωοθυλακίων επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας 150 IU καθημερινά για 3 ή 4 μέρες πριν από την μείωση της δόσης σε 50-75 IU για να διατηρηθεί η ανάπτυξη των ωοθυλακίων. (Balen A.H. et al, 2016)

Λόγω υψηλού κόστους συνίσταται αξιολόγηση της απόφραξης των σαλίγγων πριν την έναρξη της διέγερσης των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες αν δεν είχε προηγηθεί ήδη πριν από την έναρξη της θεραπείας με CC. Εάν οι σάλπιγγες είναι ανοιχτές και η συγκέντρωση του σπέρματος είναι κατάλληλη για in vitro γονιμοποίηση, η διέγερση των ωοθηκών ξεκινά με χαμηλές δόσεις γοναδοτροπινών που ενδείκνυται σε γυναίκες που δεν έχουν ωορρηξία κατά τη θεραπεία με SERM και/ ή AI. Η θεραπεία απαιτεί εμπειρία με διέγερση γοναδοτροπίνης, προσεκτική παρακολούθηση και δυνατότητα μετατροπής σε IVF στη περίπτωση ανάπτυξης πολλών ωοθυλακίων. (Tanbo T. et al, 2018) Η παρακολούθηση των ωοθυλακίων με υπέρηχο της ωοθυλακικής ανάπτυξης (μέτρηση διαμέτρου του ωοθυλακίου) είναι υποχρεωτική σε αυτήν την περίπτωση ενώ η ενδογενής έκκριση των γοναδοτροπινών δεν χρειάζεται να αναστέλλεται με την ανάλογη ορμόνη απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών (GnRH) κατά την διάρκεια των κύκλων προγραμματισμένων σεξουαλικών επαφών.

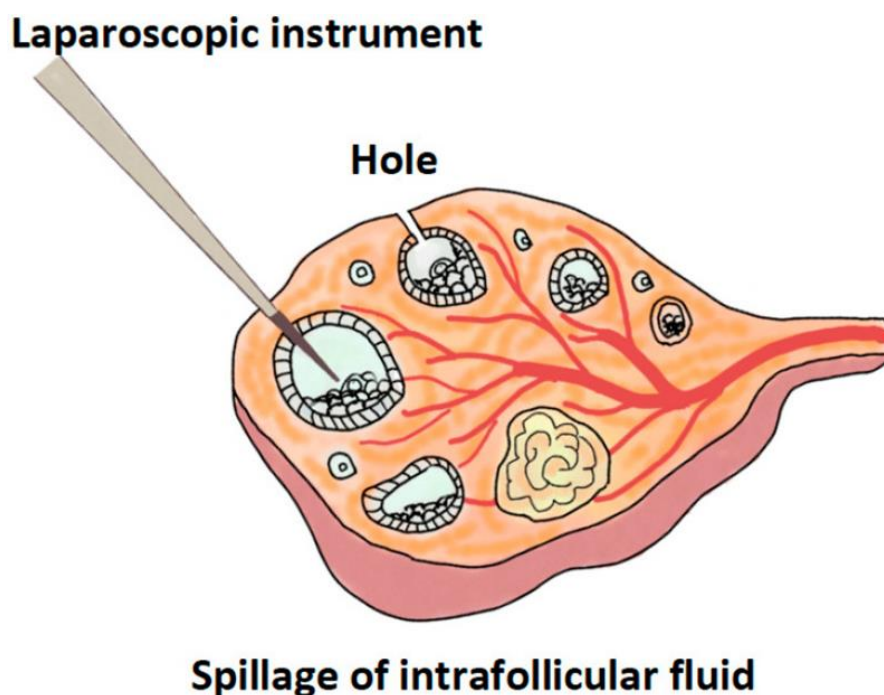
Η χρήση γοναδοτροφίνων στη προγραμματισμένη επαφή σχετίζεται με το ποσοστό ωορρηξίας περίπου 70%, κλινικό ποσοστό κύησης 20% ανά κύκλο και πολλαπλό ποσοστό γεννήσεων 5,7%. Λόγω του κόστους της θεραπείας, η ανάγκη για τακτική παρακολούθηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων μέσω υπερήχων και των υψηλότερων ποσοστών κύησης με IUI, η χρήση γοναδοτροφίνης δεν θεωρείται ρουτίνα για την προγραμματισμένη επαφή. Αντίθετα, το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε θεραπείες IUI ή υψηλής πολυπλοκότητας (IVF ή ICSI). (Melo A.S. et al, 2015)

4.2.3.2. Λαπαροσκοπική διάτρηση των ωοθηκών

Η λαπαροσκοπική διάτρηση των ωοθηκών (Laparoscopic Ovarian Drilling-LOD), μια εναλλακτική θεραπευτική χειρουργική, (Lepine S. et al, 2017) (συχνά αναφέρεται ως διάτρηση των ωοθηκών ή λαπαροσκοπική ηλεκτροκαυτηρίαση) (Balen A.H. et al, 2016), είναι μια άλλη επιτυχής θεραπεία δεύτερης γραμμής για πρόκληση ωορρηξίας στις γυναίκες με ΣΠΩ ανθεκτικές στην CC ως εναλλακτική λύση έναντι της θεραπείας με γοναδοτροπίνη. (Sawant S; Bhide P, 2019; Balen A.H. et al, 2016; Mitra S. et al, 2015)

Αναπτύχθηκε το 1984 για να αντικαταστήσει την επεμβατική χειρουργική σφηνοειδής εκτομή των ωοθηκών. (Barthelmess E.K; Naz R.K, 2015) Κατά την LOD, χρησιμοποιείται μονή ή διπολική ηλεκτροκαυτηρίαση σε διάφορα επίπεδα ενέργειας με διαφορετική

διάρκεια για την διάτρηση των ωοθήκων (Εικ. 20). (Lepine S. et al, 2017) Επομένως, ο αριθμός των οπών (τρία έως δέκα στην ωοθήκη), (Seow K-M. et al, 2020) το είδος της πηγής ενέργειας και η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει μεταξύ των επαγγελματιών. (Lepine S. et al, 2017)



Εικόνα 19

Σχηματισμός οπών και καταστροφή ανώριμων ωοθυλακίων κατά τη διαδικασία της LOD.

(Seow K-M. et al, 2020)

Έχει αποδειχτεί ότι τα αποτελέσματα της LOD είναι μακροπρόθεσμα σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους συνεχής χορήγησης φαρμάκων. Η LOD προτιμάται καθώς οδηγεί σε μια ωορρηξία. επομένως δεν υπάρχει κίνδυνος πολύδυμης κύησης ή του OHSS, (Lepine S. et al, 2017; Debras E. et al, 2019) έτσι δεν απαιτεί εντατική παρακολούθηση. (Sawant S; Bhide P, 2019; Melo A.S. et al, 2015) Επιπλέον, η αυθόρμητη ωορρηξία συμβαίνει σε ορισμένες ασθενείς χωρίς πρόσθετες παρεμβάσεις και χωρίς αρνητική επίδραση στο αποθεματικό των ωοθηκών όπως παρατηρείται από τους δείκτες του, την FSH και την AMH κατά την περίοδο παρακολούθησης. (El-Sayed M.L.M et al, 2017) Η καταστροφή του ωοθηκικού στρώματος που παράγει ανδρογόνα και η επακόλουθη μείωση του υποστρώματος για τον αρωματισμό των στεροειδών μπορεί να συμβάλλουν στη συνολική μείωση της παραγωγής των ανδρογόνων προσφέροντας ανακούφιση από τα συμπτώματα. Ένας περαιτέρω μηχανισμός είναι η επίδραση της LOD στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης μπορεί να μειώσει τις συγκε-

ντρώσεις της AMH και τη ροή του αίματος στο ωθητικό στρώμα στις γυναίκες με ΣΠΩ. (Lerine S. et al, 2017) Ακόμη, βελτιώνει τα ποσοστά της εγκυμοσύνης με την αποφυγή ανεπιθύμητων περιφερικών αντι-οιστρογενικών επιδράσεων της κλομιφαίνης στο ενδομήτριο και τη τραχηλική βλέννα. Στις περιπτώσεις ανθεκτικές στην κλομιφαίνη, η LOD οδηγεί στην ομαλοποίηση της LH και ανδρογόνων στον ορό, η οποία μειώνει επίσης σημαντικά τα ποσοστά αποβολής. (Sawant S; Bhide P, 2019)

Κατά την σύγκριση με την CC, η LOD φαίνεται να είναι πιο φτηνή και έχει αυξημένη πιθανότητα για δεύτερη κύηση. (Barthelmess E.K; Naz R.K, 2015) Η LOD μειώνει την ανάγκη για τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής κατά 50% και αποτελεί μια ασφαλή επιλογή ειδικά για τις γυναίκες που δεν μπορούν να αντέξουν οικονομικά το κόστος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. (El-Sayed M.L.M et al, 2017) Ωστόσο πρέπει να ληφθούν υπόψη τα πλεονεκτήματα της πριν επιλεγθεί ως μέθοδος θεραπείας. (Sawant S; Bhide P, 2019) Λόγω του υψηλού κόστους της διαδικασίας, της ανάγκης για νοσηλεία, της γενικής αναισθησίας και του υψηλότερου κινδύνου επιπλοκών, (Melo A.S. et al, 2015; Sawant S; Bhide P, 2019) η διάτρηση των ωθηκών παρουσιάζει δυσανάλογη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με τη γοναδοτροπίνη και το χρόνο. (Melo A.S. et al, 2015)

4.2.4. Θεραπεία τρίτης γραμμής

4.2.4.1. Εξωσωματική γονιμοποίηση- IVF

Η IVF θεωρείται ως επιλογή θεραπείας τρίτης γραμμής για την ανωορρηκτική χωρίς άλλη αιτία υπογονιμότητα, όταν οι άλλες θεραπείες υπογονιμότητας αποτυγχάνουν. (Sawant S; Bhide P, 2019; Melo A.S. et al, 2015)

Οι σύγχρονοι κύκλοι της IVF περιλαμβάνουν διέγερση των ωθηκών με την χορήγηση γοναδοπρωπίνης, ανάκτηση των ωαρίων υπό την καθοδήγηση υπερήχου, γονιμοποίηση και καλλιέργεια in vitro και μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα. (Lui M.W. et al, 2019; Thurston L. et al, 2019)

Για τα ζευγάρια με σοβαρό ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας ή προβλήματα γονιμοποίησης σε προηγούμενους κύκλους IVF, συνιστάται η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης (Intracytoplasmic Sperm Injection-ICSI) όπου ένα σπερματοζώαριο εισάγεται με τη χρήση της μικροβελόνας απευθείας μέσα στο ωάριο. (Lui M.W. et al, 2019; Showell M.G. et al, 2018) Το γονιμοποιημένο ωάριο μεταφέρεται πίσω στην κοιλότητα της μήτρας είτε κατά το στάδιο της διαίρεσης (2^η ή 3^η ημέρα) ή της βλαστοκύστης (5^η ημέρα). (Lui M.W. et al, 2019)

Η IVF ενέχει κινδύνους ακόμα και σε υγιή ζευγάρια. Αυτοί περιλαμβάνουν υψηλό κίνδυνο OHSS, πολύδυμες κυήσεις, επιταχυνόμενη ωρίμανση του ενδομήτριου μαζί με υψηλό κόστος και διαφορετική πρόσβαση στη θεραπεία. (Sawant S; Bhide P, 2019) Ωστόσο, οι πιο συχνές επιπλοκές της IVF είναι η πολύδυμη κύηση συνοδευόμενη από το OHSS. Οι γυναίκες με υψηλά επίπεδα AMH στον ορό, με υψηλό δείκτη μέτρηση των ωαρίων (Antral Follicle Count-AFC) ή PCOM διατρέχουν ιδιαίτερο αυξημένο κίνδυνο υπερ-απόκρισης και OHSS. Η χρήση της επιλογής μεταφοράς ενός εμβρύου έχει βοηθήσει στη μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με την πολύδυμη κύηση. (Thurston L. et al, 2019)

Αν η αρχική αξιολόγηση δείχνει μια αμφίδρομη απόφραξη των σαλπίγγων ή/ και τη συγκέντρωση των ανακτημένων κινούμενων σπερματοζωαρίων μικρότερη ή ίση με 5 εκατομμύρια, η IVF γίνεται η πρώτη επιλογή μαζί με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου του OHSS, η διέγερση των ωοθηκών πρέπει να ξεκινήσει με χαμηλές δόσεις GnRH και η υπόφυση πρέπει να κατασταλεί με ανταγωνιστή της GnRH επειδή η μέθοδος αυτή σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο OHSS σε σύγκριση με έναν αγωνιστή από τυχαίες δοκιμές ελέγχου. (Melo A.S. et al, 2015)

Η χρήση πρωτοκόλλου του ανταγωνιστή της GnRH από το μακρύ πρωτόκολλο του αγωνιστή έχει δείξει σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης του OHSS. Μια σημαντική πτυχή της χρήσης πρωτοκόλλου του ανταγωνιστή της GnRH είναι ότι επιτρέπει στον αγωνιστή της GnRH να χρησιμοποιηθεί ως τελική ώθηση της ωρίμανσης αντί της HCG. (Sawant S; Bhide P, 2019) Εάν ο ασθενής εμφανίζει κλινικά και υπερηχογραφικά σημάδια του OHSS, η τελική ωρίμανση των ωαρίων θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με αγωνιστή και τα έμβρυα πρέπει να καταψύχονται και να μεταφερθούν στον επόμενο κύκλο. Οι υπογονίμες γυναίκες με ΣΠΩ, μπορεί να παρουσιάσουν καλύτερα γενικά ποσοστά ποιότητας ωαρίων και εμβρύων. (Melo A.S. et al, 2015) Επιπλέον, στις γυναίκες με ΣΠΩ υπάρχουν χαμηλότεροι ρυθμοί γονιμοποίησης σε σύγκριση με τις φυσιολογικές ενώ ανακτώνται περισσότερα ωάρια. Επίσης στις γυναίκες με ΣΠΩ το ποσοστό αποβολής είναι υψηλότερο μετά από IVF σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικές ωοθήκες. (Balen A.H. et al, 2016) Ωστόσο, η κλινική κύηση και τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στις φυσιολογικές ωοθηκτικές γυναίκες χωρίς ΣΠΩ. (Melo A.S. et al, 2015)

Το ποσοστό επιτυχίας έχει επίσης αυξηθεί σημαντικά από το 1% σε περίπου 35% ανά κύκλο. Το ποσοστό επιτυχίας έχει αυξηθεί λόγω πολλών παραγόντων, όπως η διέγερση των ωοθηκών, η υποβοηθούμενη γονιμοποίηση χρησιμοποιώντας ICSI, οι βελτιώσεις στις συνθήκες καλλιέργειας και πιο προηγμένες τεχνικές μεταφοράς των εμβρύων.

Συνολικά, η επιτυχία της IVF εξαρτάται από μεγάλο βαθμό από την ηλικία της γυναίκας. Τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων μετά την IVF στις γυναίκες ηλικίας έως 35, 35-39 και έως και 40 ετών ήταν 23,8%, 18,8% και 8,1% αντίστοιχα. Για γυναίκες ηλικίας έως 30 ετών, το συνολικό ποσοστό ζωντανών γεννήσεων μετά την ολοκλήρωση ενός κύκλου μπορεί να είναι σχεδόν 70% σε σύγκριση με το 17,3% σε γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω. (Lui M.W. et al, 2019)

Κεφάλαιο 5. Βιβλιογραφία

5.1. Αναφορές

- Agapova S.E, Cameo T, Sopher A.B, Oberfield S.E, (2015, May 11) *Diagnosis and Challenges of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence, Seminars in Reproductive Medicine*, 32(3): 194–201, doi: 10.1055/s-0034-1371091
- Alsamarai S, Adams J.M, Murphy M.K, Post M.D, Hayden D.L, Hall J.E, Welt C.K, (2009, Dec), *Criteria for Polycystic Ovarian Morphology in Polycystic Ovary Syndrome as a Function of Age*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 94(12): 4961–4970, doi: 10.1210/jc.2009-0839
- Araujo L.M.B, Porto M.V, Ursich M.J, (2002, Jan), *Association of acanthosis nigricans with race and metabolic disturbances in obese women*, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 35(1): 59-64, doi.org/10.1590/S0100-879X2002000100008
- Aswini R, Jayapalan S, (2017, Jan-Mar), *Modified Ferriman–Gallwey Score in Hirsutism and its Association with Metabolic Syndrome*, International Journal of Trichology, 9(1): 7–13, doi: 10.4103/ijt.ijt_93_16
- Atiomo W, Shafiee M.N, Chapman C, Metzler V.M, Abouzeid J, Latif A, Chadwick A, Kitson S, Sivalingam V.N, Stratford I.J, Rutland C.S, Persson J.L, Odum N, Fuentes-Utrilla P, Jevapalan J.N, Heerey D.M, Crosbie E.J, Mogan N.P, (2017, Nov 21), *Expression of NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 (NQO1) is increased in the endometrium of women with endometrial cancer and women with polycystic ovary syndrome*, Clinical Endocrinology, 87(5): 557–565, doi: 10.1111/cen.13436
- Azziz R, Dumesic D, Goodarzi M.O, (2012, Apr 1), *Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder?*, Fertility and Sterility, 95(5): 1544–1548, doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.032
- Bahte K, Williams H.C, (2013, Mar), *Epidemiology of acne vulgaris*, British Journal of Dermatology, 168(3): 474-485, doi.org/10.1111/bjd.12149
- Balen A.H, Morley L.C, Misso M, Franks F, Legro R.S, Wijeyaratne G.N, Stener-Victorin E, Fauser B.C.J.M, Norman R.J, Teede H, (2016, Nov 20), *The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance*, Human Reproduction Update, 22(6): 687–708, doi.org/10.1093/humupd/dmw025
- Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Gunn L.H, Layton A.M, Majeed A, Car J, (2016, Sep 27), *Light therapies for acne*, Cochrane Database of Systematic Reviews, (9), doi:10.1002/14651858.CD007917.pub2

- Barthelmess E.K, Naz R.K, (2015, Feb 26), *Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective*, *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 6:104–119, doi: 10.2741/e695
- Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, García-Velasco J, Fontes J, Álvarez M, Álvarez C, Acevedo B, (2018, Jan), *Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life*, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(1): 25–39, doi: 10.1007/s10815-017-1047-7
- Benson S, Hahn S, Tan S, Mann K, Janssen O.E, Schedlowski M, Elsenbruch S, (2009, Jun), *Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an internet-based survey in Germany*, *Human Reproduction*, 24(6): 1446-1451, doi.org/10.1093/humrep/dep031
- Blackshaw L.C.D, Chhour I, Stepto N.K, Lim S.S (2019, Jul), *Barriers and Facilitators to the Implementation of Evidence-Based Lifestyle Management in Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review*, *Medical Science (Basel Switzerland)*, 7(7): 76, doi: 10.3390/medsci7070076
- Bogari N, (2020, Oct), *Genetic construction between polycystic ovarian syndrome and type 2 diabetes*, *Saudi Journal of Biological Science*, 27(10): 2539–2543, doi:10.1016/j.sjbs.2020.05.004
- Buggs C; Rosenfield R.L, (2005, Sep), *Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence*, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 34(3): 677–x, doi: 10.1016/j.ecl.2005.04.005
- Caldwell A.S.L, Middleton L.J, Jimenez M, Desai R, McMahon A.C, Allan C.M, Handelsman D.J, Walters K.A, (2014, Aug), *Characterization of Reproductive, Metabolic, and Endocrine Features of Polycystic Ovary Syndrome in Female Hyperandrogenic Mouse Models*, *Endocrinology*, 155(8): 3146-3159, doi.org/10.1210/en.2014-1196
- Cao H, Yang G, Wang Y, Liou J.P, Smith C.A, Luo H, Liou Y, (2016, Jan 19), *Complementary therapies for acne vulgaris*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi:10.1002/14651858.CD009436.pub2
- Christakou C, Diamanti-Kandarakis E, (2015, Jul-Sep), *Polycystic ovary syndrome – Phenotypes and diagnosis*, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 8(3): 18-22, doi.org/10.3109/00365513.2014.936675
- Cinar N, Kizilarslanoglu M.C, Hamanci A, Aksoy D.Y, Bozdog G, Demir B, Yildiz B.O, (2012, Dec), *Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome*, *Human Reproduction*, 26(12): 3339–3345, doi.org/10.1093/humrep/der338

- Cooney L.G, Sammel M.D, Dokras A, (2017, May), *High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*, *Human Reproduction*, 32(5): 1075-1091, doi.org/10.1093/humrep/dex044
- Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, Mocanu E, Qiao J, Rombauts L, Teede H.J, Vanky E, Venetis C, Ledger W, (2019, Sep 10), *A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome*, *Medical Sciences (Basel Switzerland)*, 7(9): 95, doi: 10.3390/medsci7090095
- Costello M.F, Garad R.M, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, Mocanu E, Qiao J, Rombauts L, Teede H.J, Vanky E, Venetis C, Ledger W, (2019, Jul), *A Review of Second- and Third-line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome*, *Medical Sciences (Basel Switzerland)*, 7(7): 75, doi: 10.3390/medsci7070075
- De Leo V, Musacchio M. C, Cappelli V, Massaro M. G, Morgante G, Petraglia F, (2016, July 16), *Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update*, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14:38, doi:10.1186/s12958-016-0173-x
- Debras E, Fernandez H, Neveu M-E, Deffeux X, Capmas P, (2019, Oct), *Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate*, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*: X, 4, doi:10.1016/j.eurox.2019.100093
- Deeks A, Gibson-Helm M.E, Teede H.J. (2010, May 1), *Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation*, *Fertility and Sterility*, 93(7): 2421-2423, doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.018
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A, (2012, Dec 1), *Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications*, *Endocrine Reviews*, 33(6): 981–1030, doi:10.1210/er.2011-1034
- Doretto L, Mari F.C, Chaves A.C, (2020, Jun 10), *Polycystic Ovary Syndrome and Psychotic Disorder*, *Frontiers in Psychiatry*, 11: 543, doi:10.3389/fpsy.2020.00543
- Dos Santos I.K, Ashe M.C, Cobucci R.N, Soares G.M, De Oliveira Maranhao T.M, Silva Dantas P.M, (2020, Apr 17), *The effect of exercise as an intervention for women with polycystic ovary syndrome*, *Medicine (Baltimore)*, doi:10.1097/MD.00000000000019644
- Dumesic D.A, Oberfield S.E, Stener-Victorin E, Marshall J.C, Laven J. S, Legro R.S, (2015, Oct), *Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and*

- Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome, *Endocrine reviews*, 36(5): 487–525, doi: 10.1210/er.2015-1018
- Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea V.L, Hudita D, (2015, Apr-Jun), *The Polycystic Ovary Syndrome: An update on metabolic and hormonal mechanisms*, *Journal of Medicine and Life*, 8(2): 142–145
- El-Sayed M.L.M, Ahmed M.A, Mansour M.A.A, Mansour M.A.A, (2017, Oct), *Unilateral Versus Bilateral Laparoscopic Ovarian Drilling Using Thermal Dose Adjusted According to Ovarian Volume in CC-Resistant PCOS, A Randomized Study*, *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 67(5): 356–362, doi:10.1007/s13224-017-1010-7
- Emeksiz H.C, Bideci A, Nalbantoglu B, Nalbantoglu A, Celik C, Yulaf Y, Camurdan M.O, Cinaz P, (2018), *Anxiety and depression states of adolescents with polycystic ovary syndrome*, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48: 531-536, doi:10.3906/sag-1708-131
- Fauser B.C.J.M, Tarlatzis B.C, Rebar R.W, Wild R.A, Dumesic D, Barnhart K, (2012, Jan 1), *Consensus on women’s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group*, *American Society for Reproductive Medicine*, 97(1): 28-38, doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
- Fearnley E.J, Marquart L, Spurdle A.B, Weinstein P, Webb P.M, (2010 Oct 17), *Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case–control study*, *Cancer Causes & Control*, 21:2303–2308, doi.org/10.1007/s10552-010-9658-7
- Filippou P, Homburg R, (2017, May 20), *Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS?*, *Human Reproduction Update*, 23 (4): 421-432, doi.org/10.1093/humupd/dmx013
- Franik S, Eltrop,S.M, Kremer J.A.M, Kiesel L, Farquhar C, (2018, May 24), *Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*,2018(5), doi:10.1002/14651858.CD010287.pub3
- Gainder S, Sharma B, (2019, Mar-Apr), *Update on Management of Polycystic Ovarian Syndrome for Dermatologists*, *Indian Dermatology Online Journal*, 10(2): 97–105, doi: 10.4103/idoj.IDOJ_249_17
- Gao Y, Xu S, Shen Y, Liao T, Hu S, Zhou S, Chen Q, (2020, Apr 3), *Metformin and acupuncture for polycystic ovary syndrome*, *Medicine (Baltimore)*, 99(14), doi:10.1097/MD.00000000000019683

- Goodman N.F, Cobin R.H, Futterweit W, Glueck J.S, Legro R.S, Carmina E, (2015, Nov), *American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome - PART 1*, *Endocrine Practice*, 21(11): 1291-1300, doi.org/10.4158/EP15748.DSC
- Greenwood E.A, Yaffe K, Wellons M.F, Cedar M.I, Huddleston H.G, (2019, Apr 15), *Depression Over the Lifespan in a Population-Based Cohort of Women With Polycystic Ovary Syndrome: Longitudinal Analysis*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(7): 2809–2819, doi:10.1210/jc.2019-00234
- Hayek S.E, Bitar L, Hamdar L.H, Mirza F.G, Daud G, (2016, Apr 5), *Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview*, *Frontiers in Physiology*, 7: 124, doi:10.3389/fphys.2016.00124
- Helvaci N, Karabulut E, Demir A.U, Yildiz B.O, (2017, Oct), *Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature*, *Endocrine Connections*, 6(7): 437–445, doi: 10.1530/EC-17-0129
- Hu S, Yu O, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C, (2018, Feb 1), *Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials*, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297: 1081-1088, doi.org/10.1007/s00404-018-4688-6
- Kahal H, Kyrou I, Tahrani A.A, Randeve H.S, (2017, Jun 22), *Obstructive sleep apnoea and polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology*, *Clinical Endocrinology*, doi.org/10.1111/cen.13392
- Kahal H, Kyroy I, Uthman O.A, Brown A, Johnson S, Wall P.D.H, Metcalfe A, Parr D.G, Tahrani A.A, Randeve H.S, (2020), *The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*, *Sleep and Breathing Journal*, 24(1): 339–350, doi: 10.1007/s11325-019-01835-1
- Kruszynska A, Slowinska-Srzednicka J, (2017, Jun 30), *Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause*, *Przegląd Menopauzalny*, 16(2): 47–50, doi:10.5114/pm.2017.68591
- Legro R.S, Kunesman A.R, Brzyski R.G, Casson P.R, Diamond M.P, Schlaff W.D, Christman G.M, Coutifaris C, Taylor H.S, Eisenberg E, Santoro N, Zhang H, (2013, May 1), *The pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PPCOS II) trial: Rational and design of a double-blind randomized trial of Clomiphene Citrate and Letrozole for the treat-*

- ment of infertility in women with Polycystic Ovary Syndrome*, Contemporary Clinical Trials, 33(3): 470–481, doi:10.1016/j.cct.2011.12.005
- Legro R.S, Brzyski R.G, Diamond M.P, Coutifaris, C, Schlaff, W.D, Casson P, Christman G.M, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder D.J, Barnhart K.T, Wright Bates G, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell J.C, Krawetz S.A, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H, (2015, Jan 10), *Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome*, *New England Journal of Medicine*, 371(2): 119–129, doi: 10.1056/NEJMoa1313517
- Legro R.S, Kunselman A.R, Dodson W.C, Dunaif A, (1999, Jan 1), *Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(1): 165–169, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5393>
- Lepine S, Jo J, Metwally M, Cheong Y.C, (2017, Nov 10), *Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(11), doi: 10.1002/14651858.CD009526.pub2
- Li X, Guo Y.R, Lin J.F, Feng Y, Biling H, Shao R, (2014, Jan 28), *Combination of Diane-35 and Metformin to Treat Early Endometrial Carcinoma in PCOS Women with Insulin Resistance*, *Journal of Cancer*, 5(3): 173–181, doi:10.7150/jca.8009
- Lim S.S, Hutchison S.K, Van Ryswyk E, Norman R.J, Teede H.J, Moran L.J, (2019, Mar 28), *Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(3), doi:10.1002/14651858.CD007506.pub4
- Liu W, Dong S, Li Y, Shi L, Zhou W, Liu Y, Liu J, Ji Y, (2015, Oct), *Randomized controlled trial comparing letrozole with laparoscopic ovarian drilling in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome*, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(4): 1297–1302, doi:10.3892/etm.2015.2690
- Louwers Y.V, Laven J.S.E, (2020, Jan-Dec), *Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life*, *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 84(1), doi: 10.1177/2633494120911038
- Lui M.W, Yeung W. S.B, HY E, (2019 Dec), *In vitro fertilization in Hong Kong: the situation in 2019*, *Hong Kong Medical Journal*, 25(6): 468-72, doi.org/10.12809/hkmj198057
- MacKintosh M.L, Crosbie E.J, (2018, Nov 13), *Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma*, *Current Oncology Reports*, 20(12): 101, doi: 10.1007/s11912-018-0747-1

- McCartney C.R, Marshall J.C, (2017, Feb 10), *Polycystic Ovary Syndrome*, *New England Journal of Medicine*, 375(1): 54–64, doi: 10.1056/NEJMcp1514916
- Mehradi S, Sadatmahalleh S.J, Kazemnejad A, Moini A, (2020, Dec 21), *Association of acne, hirsutism, androgen, anxiety, and depression on cognitive performance in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study*, *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 18(12): 1049–1058, doi:10.18502/ijrm.v18i12.8026
- Melo A.S, Ferriani R.A, Navarro P.A, (2015, Nov), *Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice*, *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 70(11): 765–769, doi:10.6061/clinics/2015(11)09
- Meun C, Gunning M.N, Louwers Y.V, Peters H, Roos-Hesselink J, Van Lennep J.R, Ochoa O.L.R, Appelman Y, Lambalk N, Boersma E, Kavousi M, Fauser B.C.J.M, SE Laven J, (2020 Feb), *The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome*, *Clinical Endocrinology*, 92(2): 150–158, doi:10.1111/cen.14117
- Mitra S, Nayak P.K, Agrawal S, (2015, Jan-Jun), *Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome*, *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 6(1): 40–48, doi:10.4103/0976-9668.149076
- Mohammad M.B, Seghinsara A.M, (2017), *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria and AMH*, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(1): 17-21, doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.17
- Moran C, Arriaga M, Arechavaleta-Velasco F, Moran S, (2015, Mar 1), *Adrenal Androgen Excess and Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(3): 942-950, doi.org/10.1210/jc.2014-2569
- Morrison S, Goss A.M, Azziz R, Raju D, Gower B.A, (2017, Jan 1), *Peri-muscular adipose tissue may play a unique role in determining insulin sensitivity/resistance in women with polycystic ovary syndrome*, *Human Reproduction*, 32(1): 185–192, doi: 10.1093/humrep/dew279
- Motta A.B, (2012), *The Role of Obesity in the Development of Polycystic Ovary Syndrome*, *Current Pharmaceutical Design*, 18(17), doi: 10.2174/13816128112092482
- Mustaniemi S, Vaarasmaki M, Eriksson J.G, Gissler M, Laivuori H, Ijas H, Kajantie E, Morin-Papunen L, (2018, Jul), *Polycystic ovary syndrome and risk factors for gestational diabetes*, *Endocrine Connections*, 7(7): 859–869, doi: 10.1530/EC-18-0076
- Naz M.S.G, Tehrani F.R, Lak T.B, Mohammadzadeh F, Nasiri M, Badr F.K, Ozgoli G, (2020, Feb 28), *Quality of Life and Emotional States of Depression, Anxiety and Stress in Ado-*

- lescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study*, *Psychology Research and Behavior Management*, 13: 203–209, doi: 10.2147/PRBM.S241192
- Nikbakht R, Mohammadjafari R, Rajabalipour M, Moghadam M.T, (2021, Jan 5), *Evaluation of oocyte quality in Polycystic ovary syndrome patients undergoing ART cycles*, *Fertility Research and Practice*, 7:2, doi:10.1186/s40738-020-00094-z
- Ollila M.-M.E, West S, Keinanen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, Ruokonen A, Jarvelin M.-R, Tapanainen J.S, Franks S, Piltonen T.T, Morin-Papunen L.C, (2017, Feb 1), *Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study*, *Human Reproduction*, 32(2): 423-431, <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
- Pani A, Gironi I, Di Vieste G, Mion E, Bertuzzi F, Pintaudi B, (2020, Jun 8), *From Prediabetes to Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle and Pharmacological Management*, *International Journal of Endocrinology*, 2020, doi:10.1155/2020/6276187
- Patel S.S, Truong U, King M, Ferland A, Moreau K.L, Dorosz J, Hokanson J.E, Wang H, Kinney G.L, Maahs D.M, Eckel R.H, Nadeau K.J, Cree-Green M, (2017, Apr), *Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease risk markers*, *Vascular Medicine*, 22(2): 85–95, doi:10.1177/1358863X16682107
- Pena A.S, Witchel S.F, Hoeger K.M, Oberfield S.E, Vogiatzi M.G, Misso M, Garad R, Dabadghao P, Teede H, (2020 Mar 24), *Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline*, *BMC Medicine*, 18:72, doi:10.1186/s12916-020-01516-x
- Petersen M.C, Shulman G.I, (2018, Oct 1), *Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance*, *Physiological Reviews*, 98(4): 2133–2223, doi:10.1152/physrev.00063.2017
- Pinola P, Lashen H, Bloigu A, Puuka K, Ulmanen M, Ruokonen A, Martikainen H, Pouta a, Franks S, Hartikainen A-L, Jarvelin M-R, Morin-Papunen L, (2012, Nov), *Menstrual disorders in adolescence: a marker for hyperandrogenaemia and increased metabolic risks in later life? Finnish general population-based birth cohort study*, *Human Reproduction*, 27(11): 3279-3286, doi.org/10.1093/humrep/des309
- Rao P, Bhide P, (2020, Jun 29), *Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome*, *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, (14), doi:10.1177/2633494120913032

- Ribeiro V.B, Kogure G.S, Silva R.C, Souza H.C.D, Ferriani R.A, Dos Reis R.M, (2020), *Increased Sympathetic Cardiac Autonomic Modulation after Two Consecutive Tilt Tests in Women with Polycystic Ovary Syndrome*, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 42(02): 081-089, doi: 10.1055/s-0040-1701467
- Rocha A.L, Oliveira E.R, Azevedo R.C, Silva V.A, Peres T.M, Candido A.L, Gomes K.B, Reis F.M, (2019, April 26), *Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome*, 8:F1000 Research, F1000 Faculty Rev-565, doi:10.12688/f1000research.15318.1
- Rosenfield R.L, (2015, Dec), *The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents*, *Pediatrics*, 136 (6) 1154-1165, doi.org/10.1542/peds.2015-1430
- Rosenfield R.L, Ehrmann D.A, (2016, Oct), *The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited*, *Endocrine Reviews*, 37(5): 467–520, doi:10.1210/er.2015-1104
- Sadeeqa S, Mustafa T, Latif M, (2018, Apr-Jun), *Polycystic Ovarian Syndrome–Related Depression in Adolescent Girls: A Review*, *Journal of Pharmacy and BioAllied Science*, 10(2): 55–59, doi: 10.4103/JPBS.JPBS_1_18
- Sanchez-Garrido M.A, Tena-Sempere M, (2020, May), *Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies*, *Molecular Metabolism*, 35, doi:10.1016/j.molmet.2020.01.001
- Sawant S, Bhide P, (2019, Dec 27), *Fertility Treatment Options for Women with Polycystic Ovary Syndrome*, *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 13, doi:10.1177/1179558119890867
- Seow K-M, Chang Y-W, Chen K-H, Juan C-C, Huang C-Y, Lin L-T, Tsui K-H, Chen Y-J, Lee W-L, Wang P-H, (2020, Nov), *Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic Effects in Polycystic Ovary Syndrome*, *International Journal of Molecular Science*, 21(21): 8147, doi:10.3390/ijms21218147
- Shafiee M.N, Ortori C.A, Barret D.A, Mongan N.P, Abu J, Atiomo W, (2020, Jul 3), *Lipidomic Biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome and Endometrial Cancer*, *International Journal of Molecular Science*, 21(13): 4753, doi:10.3390/ijms21134753
- Sharma S, Mathur D.K, Paliwal V, Bhargava P, (2019 May), *Efficacy of Metformin in the Treatment of Acne in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Newer Approach to Acne Therapy*, *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 12(5): 34–38, PMC6561710

- Showell M.G, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C, (2018, Dec 20), *Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(12), doi:10.1002/14651858.CD012378.pub2
- Sirmans S.M, Pate K.A, (2014), *Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome*, *Clinical Epidemiology*, 6: 1–13, doi:10.2147/CLEP.S37559
- Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Abyholm T, (2018, Jun 11), *Ovulation induction in polycystic ovary syndrome*, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 8, <https://doi.org/10.1111/aogs.13395>
- Teede H, Deeks A, Moran L, (2010, Jun 30), *Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan*, *BMC Medicine*, 8:41, doi:10.1186/1741-7015-8-41
- Tehrani F.R, Amiri M, (2019, Jul 27), *Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Challenges in Diagnosis and Treatment*, *International Journal of Endocrinology Metabolism*, 17(3): e91554, doi:10.5812/ijem.91554
- Thurston L, Abbara A, Dhillon W.S, (2019, Aug 16), *Investigation and management of subfertility*, *Journal of Clinical Pathology*, 72(9): 579-587, doi:10.1136/jclinpath-2018-205579
- Tsikouras P, Spyros L, Manay B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, Petros P, Dimitrakis M, Koukouli C, Galazios G, Von Tempelhoff G.F, (2015 Jul-Sep), *Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence*, *Journal of Medicine and Life*, 8(3): 291–296, PMC4556908
- Wang R, Mol B.W.J, (2017, Feb 1), *The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria?*, *Human Reproduction*, 32(2): 261–264, doi.org/10.1093/humrep/dew287
- Wang T, Zhang J, Hu M, Zhang Y, Cui P, Li X, Li J, Vestin E, Brannstrom M, Shao L.R, Billing H, (2019, Jan 24), *Differential Expression Patterns of Glycolytic Enzymes and Mitochondria-Dependent Apoptosis in PCOS Patients with Endometrial Hyperplasia, an Early Hallmark of Endometrial Cancer, In Vivo and the Impact of Metformin In Vitro*, *International Journal of Biological Sciences*, 15(3): 714–725, doi:10.7150/ijbs.31425
- Wang Y.Y, Li S.W, Luo S, Qin L, Zeng X, Li L, Li X.H, (2019 Feb 13), *How to Evaluate Acne in Reproductive-Age Women: An Epidemiological Study in Chinese Communities*, *Bio-med Research International*, doi:10.1155/2019/6126808
- Weis N.S, Kostova E, Nahuis M, Mol B.W.J, Van der Veen F, Van Wely M, (2019, Jan 16), *Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome*,

Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(1),
doi:10.1002/14651858.CD010290.pub3

West S, Lashen H, Bloigu A, Franks S, Puukka K, Ruukonen A, Jarvelin M-R, Tapanainen J.S, Morin-Papupen L, (2014, Oct 10), *Irregular menstruation and hyperandrogenaemia in adolescence are associated with polycystic ovary syndrome and infertility in later life: Northern Finland Birth Cohort 1986 study*, Human Reproduction, 29(10): 2339–2351, doi:10.1093/humrep/deu200

Wild R.A, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale H.F, Futterweit W, Lobo R, Norman R.J, Talbot E, Dumesic A.D, (2010, May 1), *Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 95(5): 2038-2049, <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2724>

Witchel S.F, Oberfield S, Rosenfield R.L, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gomez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Garcia Rudaz C, Lee P.A, (2015, Jul), *The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence*, Hormone Research in Paediatrics, 83:376–389, doi.org/10.1159/000375530

Witchel S.F, Oberfield S.E, Pena A.S, (2019, Aug 1), *Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls*, Journal of the Endocrine Society, 3(8): 1545–1573, doi:10.1210/js.2019-00078

Yu O, Wang Y, Cheng G, Xia W, Zhu C, (2019, Feb 6), *Introduction Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, Reproductive Biology and Endocrinology, 17: 17, doi:10.1186/s12958-019-0461-3

5.2. Αναφορές από ηλεκτρονικές εφημερίδες

Daniel K.L, Ramirez M.A, (2007, Sep 19), *Polycystic Ovary Syndrome: A Review*, U.S Pharmacist, 32(9), Ανακτήθηκε από: https://www.uspharmacist.com/article/polycystic-ovarysyndrome?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=US_Pharmacist_TrendMD_1

Franik G, Bizoń A, Włoch S, Kowalczyk K, Biernacka-Bartnik A, Madej P, (2018, Jul), *Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome*, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 22(14):4411-4418,

- doi: 10.26355/eurrev_201807_1549. Ανακτήθηκε από:
<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4411-4418-1.pdf>
- Gibson E, Mahdy H, (2020, Aug 15), *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary*, StatPearls Publishing, ανακτήθηκε από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545187/>
- Higgins S. P, Freemark, M, Prose, N. S, (2008), *Acanthosis Nigricans: A practical approach to evaluation and management*, *Dermatology Online Journal*, 14(9), Ανακτήθηκε από:
<https://escholarship.org/uc/item/7mf6g290>
- Holesh J.E, Bass A.N, Lord M, (2021, May 9), *Physiology, Ovulation*, StatPearls Publishing, Ανακτήθηκε από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>
- Leon L.I.L, Mayrin J.V, (2020, Jul 10), *Polycystic Ovarian Disease*, StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Ανακτήθηκε από:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/#__NBK459251_dtIs__
- Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A, (2017), *History of discovery of polycystic ovary syndrome*, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(3):555–558, Ανακτήθηκε από <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2017/26/3/555.pdf>
- Thivagarajan D.K, Basit H, Jeanmonod R, (2020, Sep 17), *Physiology, Menstrual Cycle*, StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
- Walker M.H, Tobler K.J, (2021, Jan 1), *Female Infertility*, StatPearls Publishing, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/#__NBK556033_dtIs__

5.3. Αναφορές βιβλίων

Καμμάς Α, (2010), *Μαθήματα Ανατομικής*, ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ, 216-221

5.4. Αναφορές ηλεκτρονικών βιβλίων

Αντωνίου Α, Μπουργιώτη Χ, Μουλοπούλου Ε, (2015), *Ανατομία Γεννητικών Οργάνων Θήλεος. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΠΥΕΛΟΥ*, Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα, Κεφ. 1-2. Ανακτήθηκε από:
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEWjxw7fX3NHwAhWMraQKHbYqCCAQFjABegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Frep-posito-kallipos.gr%2Fbitstream%2F11419%2F3142%2F4%2F00_master_document.pdf&usg=AOvVaw0dOI7DWjD0TEx1jRYBgjIn

5.5. Αναφορές εικόνων

Εικόνα 1: www.eugonia.com.gr/el/anthropini-anaparagogi/ta-anaparagogika-organa-tis-gynaikas/eksoterika-gennitika-organa

Εικόνα 2: <https://drstratis.gr/laparoskopiki-cheirurgiki/laparoskopiki-antimetopisi-gynaikologikon-pathiseon/>

Εικόνα 3: <https://drxirofotos.gr/wp-content/uploads/2018/11/endo.png>

Εικόνα 4: Αντωνίου Α, Μπουργιώτη Χ, Μουλοπούλου Ε, (2015), *Ανατομία Γεννητικών Οργάνων Θήλεος*. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑΣ ΠΥΕΛΟΥ, Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα, Κεφ. 1-2. Ανακτήθηκε

α-

πό:https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjw7fX3NHwAhWMraQKHbYqCCAQFjABegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Frepository.kallipos.gr%2Fbitstream%2F11419%2F3142%2F4%2F00_master_document.pdf&usq=AOvVaw0dOI7DWjD0TEj1jRYBgjIn

Εικόνα 5: <http://docplayer.gr/87536674-Anaparagogi-p-papazafeiri-1-eisagogi-2-anaparagogiki-fysiologia-arrenos-3-anaparagogiki-fysiologia-thileos-4-kyisi-emvryiki-anaptyxi.html>

Εικόνα 6: <https://www.hometest.gr/el/blog/ooriksia-gonimotita/diadikasia-oorixias>

Εικόνα 7: Nussey S, Whitehead S, (2001), *Endocrinology: An Integrated Approach*, Chapter 6. The Gonad, BIOS Scientific Publishers, Ανακτήθηκε από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK29/>

Εικόνα 8: Gainer S, Sharma B, (2019, Mar-Apr), *Update on Management of Polycystic Ovarian Syndrome for Dermatologists*, Indian Dermatology Online Journal, 10(2): 97–105, doi:10.4103/idoj.IDOJ_249_17

Εικόνα 9: Sanchez-Garrido M.A, Tena-Sempere M, (2020, May), *Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies*, Molecular Metabolism, 35, doi:10.1016/j.molmet.2020.01.001

Εικόνα 10: Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos E.D, (2020, Oct), *Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention*, Trends in Cardiovascular Medicine, 30(7): 399-404, doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010

- Εικόνα 11: Kahal H, Kyroy I, Uthman O.A, Brown A, Johnson S, Wall P.D.H, Metcalfe A, Parr D.G, Tahrani A.A, Randeve H.S, (2020), *The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*, *Sleep and Breathing Journal*, 24(1): 339–350, doi: 10.1007/s11325-019-01835-1
- Εικόνα 12: Wang T, Zhang J, Hu M, Zhang Y, Cui P, Li X, Li J, Vestin E, Brannstrom M, Shao L.R, Billing H, (2019, Jan 24), *Differential Expression Patterns of Glycolytic Enzymes and Mitochondria-Dependent Apoptosis in PCOS Patients with Endometrial Hyperplasia, an Early Hallmark of Endometrial Cancer, In Vivo and the Impact of Metformin In Vitro*, *International Journal of Biological Sciences*, 15(3): 714–725, doi: 10.7150/ijbs.31425
- Εικόνα 13: Van Zuuren E.J, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N, (2015 Apr), *Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone)*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), doi:10.1002/14651858.CD010334.pub2
- Εικόνα 14: <https://www.dreamstime.com/types-acne-woman-face-illustration-whitehead-black-head-papules-pustules-beauty-skin-care-concept-pimples-female-open-image182344742>
- Εικόνα 15: <https://i.pinimg.com/236x/7d/64/06/7d6406af5fc9b247d3ae101e9d4e7a96--dark-skin-plan.jpg>
- Εικόνα 16: Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A, (2012, Dec 1), *Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications*, *Endocrine Reviews*, 33(6): 981–1030, doi:10.1210/er.2011-1034
- Εικόνα 17: [https://www.news-medical.net/health/Polycystic-Ovary-Syndrome-\(PCOS\)-Irregular-Function-of-Ovaries.aspx](https://www.news-medical.net/health/Polycystic-Ovary-Syndrome-(PCOS)-Irregular-Function-of-Ovaries.aspx)
- Εικόνα 18: Witchel S.F, Oberfield S.E, Pena A.S, (2019, Aug 1), *Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls*, *Journal of the Endocrine Society*, 3(8): 1545–1573, doi:10.1210/js.2019-00078
- Εικόνα 19: Rocha A.L, Oliveira E.R, Azevedo R.C, Silva V.A, Peres T.M, Candido A.L, Gomes K.B, Reis F.M, (2019, April 26), *Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome, 8:F1000 Research*, F1000 Faculty Rev-565, doi:10.12688/f1000research.15318.1
- Εικόνα 20: Seow K-M, Chang Y-W, Chen K-H, Juan C-C, Huang C-Y, Lin L-T, Tsui K-H, Chen Y-J, Lee W-L, Wang P-H, (2020, Nov), *Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic Effects in Polycystic Ovary Syndrome*, *International Journal of Molecular Science*, 21(21): 8147, doi:10.3390/ijms21218147

5.6. Αναφορές πινάκων

Πίνακας 1: Brewer C.J, Balen A.H, (2010), *Focus Review: The adverse effects of obesity on conception and implantation*, *Reproduction*, 140: 347–364, doi: 10.1530/REP-09-

0568. Ανακτήθηκε από:

https://www.researchgate.net/publication/43159948_Brewer_CJ_Balen_AH_The_adverse_effects_of_obesity_on_conception_and_implantation_Reproduction_140_347-364

Πίνακας 2: Tehrani F.R, Amiri M, (2019, Jul 27), *Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Challenges in Diagnosis and Treatment*, *International Journal of Endocrinology Metabolism*, 17(3): e91554, doi: 10.5812/ijem.91554

Πίνακας 3: Pena A.S, Witchel S.F, Hoeger K.M, Oberfield S.E, Vogiatzi M.G, Misso M, Garad R, Dabadghao P, Teede H, (2020 Mar 24), *Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline*, *BMC Medicine*, 18:72, doi:10.1186/s12916-020-01516-x